

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

le Titre de Docteur-Ingénieur

PAR

René GAIGÉ

Ingénieur chimiste I. N. S. A.

PREMIÈRE THÈSE

SYNTHÈSE D'ANALOGUES, A NOYAU NAPHTYLE, DE LA N DIMETHYLTRYPTAMINE ET DE L'ACIDE LYSERGIQUE

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

soutenues le 17 Décembre 1966

devant la commission d'examen

MM. H. PACHÉCO

R. DESCOTES

R. GÉLIN

Président

Membres du Jury

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

le Titre de Docteur-Ingénieur

PAR

René GAIGÉ

Ingénieur chimiste I. N. S. A.

PREMIÈRE THÈSE

**SYNTHÈSE D'ANALOGUES, A NOYAU
NAPHTYLE, DE LA N DIMETHYLTRYPTAMINE
ET DE L'ACIDE LYSERGIQUE**

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

soutenues le 17 Décembre 1966

devant la commission d'examen

MM. H. PACHÉCO

Président

R. DESCOTES

R. GÉLIN

Membres du Jury

THÈSE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE

PAR M. J. G. G. G.

ROSE GAGÉ



SYNTHÈSE D'ANALOGUES, A NOUVEAU
NAPHTYLE, DE LA N-DIMETHYLTRYPTAMINE
ET DE L'ACIDE LYSERGIQUE

DEUXIÈME PARTIE

Présentée et soutenue par le candidat

soutenu le 15 Octobre 1955
devant la Commission d'examen

Président
Monsieur de Joly

MM. H. FACHS
A. DUBOIS
D. GELM

UNIVERSITE DE LYON - FACULTE DES SCIENCES

Doyens honoraires

MM. LONGCHAMBON, MOUSSA, GAUTHIER Henri.

Professeurs honoraires

MM. de LARAMBERGE, SOLLAUD, MENTZER, MOUSSA, JAFFARD, EYRAUD Henri,
DEJARDIN, VIRET, DUFAY Jean.

Doyen

M. BRACONNIER

Assesseurs.

MM. MESNARD, BOIDIN.

Professeurs

MM. LONGCHAMBON	Minéralogie
PRETTRE	Chimie Industrielle
COURTY	Chimie Physique
KUHNER	Botanique
MALICOT	Mécanique Rationnelle et Appliquée
PARIS	Chimie Minérale
AUMERAS	Chimie Générale II
COLONGE	Chimie Organique
JANIN	Physique Générale
FLANDRIN	Géologie Appliquée
BERNARD	Physique Industrielle
NIGON	Zoologie Expérimentale
GAUTHIER Henri	Géologie Générale
WAUTIER	Zoologie
CHOPIN	Chimie Biologique
CUEILLERON	Chimie
BRACONNIER	Calcul Différentiel et Intégral
EYRAUD Charles	Chimie Physique Appliquée
SARAZIN	Physique Nucléaire
BOIDIN	Microbiologie et Mycologie
PERES	Physiologie
MESNARD	Electronique
GRANDMONTAGNE	Physique

MM. BOUTILLIER
 LAFOUCRIERE
 DREUX
 TEICHNER
 PAVANS de CECCATTY
 MERLIN
 DUFAY Maurice
 PHILBERT
 COHEN ADAD
 DAVID Louis
 CHANEL
 MAURY
 DEPRAZ
 GAUTHIER Jean
 GAUME
 UZAN
 LEGAY
 LAFORGUE
 GERMAIN

Minéralogie
 Physique Nucléaire Théorique
 Chimie Organique
 Chimie Industrielle
 Zoologie
 Chimie Analytique
 Physique de l'Atmosphère
 Physique Nucléaire
 Chimie
 Géologie Générale
 Psychophysiologie
 Méthodes Mathématiques de la Physique
 Physique Nucléaire
 Chimie
 Physique Expérimentale
 Physique
 Biologie Animale
 Physique
 Chimie

Professeurs sans chaire

MM. FERON
 CHENEVOY
 GINET
 ASCH
 MICHEL Pierre
 Mle MAITROT
 MM. GEVIN
 PONASSE
 d'INCAN
 LEFEBVRE
 PERNET
 CHERY
 BERGEON
 Mle GAUTHERON
 MM. DESCOTES
 ERBEIA
 Mme ERICSON
 MM. LEMOIGNE
 MARTEL
 MATHIEU
 MICHEL Georges

Mathématiques
 Géologie Appliquée
 Zoologie
 Physique
 Minéralogie
 Physique
 Géologie Générale
 Mathématiques
 Physique C.S.U.
 Mathématiques
 Mathématiques
 Physique
 Physique C.S.U.
 Chimie Biologique
 Chimie Organique
 Physique
 Physique Générale
 Botanique
 Mécanique
 Mécanique des Fluides
 Biochimie

.../...

Maîtres de Conférences

MM.	PICARD Philippe	Mathématiques
	DEMARCO	Géologie Générale
	LEBRETON	Biologie Végétale
	DAVID Jean	Biologie Animale
	TOUSSET	Chimie Propédeutique
	FEUVRAIS	Physique Electricité
	SCHMITT	Physique C.P.E.M.
	LAURENT	Chimie Organique
	ROT	Mathématiques
	BETHOUX	Mathématiques T.M.P.
Mle	CALAIS	Mathématiques
M .	GUSAKOW	Physique
Mle	THOMAS	Chimie Minérale
MM.	AUBIN	Analyse Numérique
	BUCHWALTER	Mathématiques
	BOUZON	Mathématiques C.S.U.
	COSNIER	Psychophysiologie
Mle	LAMOURE	Biologie Végétale
	PORTHAULT	Chimie C.S.U.
	VALLET	Chimie Macromoléculaire
	HAUGAZEAU	Analyse Numérique
	ENAY	Géologie
	BERTHET	Biologie Végétale C.P.E.M.
	BRUN	Biologie Animale
	DELMAU	Physique
	EL BAZ	Physique Electricité.

Maître de Conférence adjoint

M.	PIERRON	Chimie
----	---------	--------

Conseiller administratif

M.	BURNET
----	--------

Secrétaire Principal honoraire

M.	ROUX
----	------

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur H. PACHECO

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A V A N T P R O P O S

Le présent travail a été effectué de 1962 à 1965 au laboratoire de Chimie Biologique de l'Institut National des Sciences Appliquées de LYON.

Avant de l'exposer, nous tenons à exprimer à notre Maître, Monsieur le Professeur H. PACHECO, notre profonde reconnaissance pour la bienveillance avec laquelle il a constamment guidé nos recherches, et pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre Jury.

Nous remercions Monsieur le Professeur R. DESCOTES pour avoir bien voulu accepter de faire partie de ce jury.

Nous remercions également Monsieur le Professeur R. GELIN, qui a bien voulu juger ce travail et pour l'accueil que nous avons trouvé dans son laboratoire de Chimie Organique à l'I.N.S.A.

Nos remerciements s'adressent à Monsieur le Directeur des Recherches et Moyens d'Essais du Ministère des Armées et tout particulièrement Monsieur le Pharmacien Colonel PRECEPTIS, Chef du Département de Chimie Biologie, pour l'aide matérielle qui nous a permis de réaliser ce travail.

Nous exprimons une vive et sincère reconnaissance à Monsieur le Professeur RUCKEBUSCH qui a dirigé dans le laboratoire de Physiologie de l'I.N.S.A. l'expérimentation pharmacologique.

Nous remercions aussi, Mademoiselle DUPERRET pour sa précieuse collaboration, ce travail est aussi le sien.

Nos remerciements vont aussi au personnel du laboratoire de Micro-analyse du C.N.R.S. et de la chaire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de Lyon, et tout particulièrement à Monsieur SEMET, pour sa collaboration dévouée.

Nous remercions également Madame CHARRA pour son aide précieuse.

Que tous nos camarades de laboratoire trouvent ici l'expression de notre amicale sympathie.

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES SUR LES PSYCHODYSLEPTIQUES

ET IDEES DIRECTRICES

Le but de notre travail était de préparer des analogues structuraux de la N-diméthyltryptamine et de l'acide lysergique, éventuellement hallucinogènes.

Afin de mieux situer notre recherche nous ferons une revue des principaux groupes de substances psychotropes.

1 - INTRODUCTION

1.1 - GENERALITES SUR LES PSYCHOTROPES

Les substances qui peuvent influencer l'activité nerveuse supérieure et la sphère émotionnelle ont toujours attiré l'attention de l'homme. On le constate facilement en se remémorant l'histoire de l'usage de l'alcool, de l'opium, des bromures, de la cocaïne, de la nicotine. Du fait du développement de la chimie de synthèse, le nombre de ces produits actuellement connus a considérablement augmenté.

Ces composés sont classés en fonction de leur mode d'action principale, et non de leurs structures chimiques qui sont parfois fort différentes à l'intérieur d'une même classe.

1.2 - GROUPES DE SUBSTANCES PSYCHOTROPES

Dans l'ensemble des substances psychotropes, c'est-à-dire déterminant une modification nette des facultés mentales des sujets soumis à leur action, la séparation entre l'action psychotrope de chacun des groupes ne peut pas être nette.

Il faut remarquer qu'il n'existe pas de psychotropes totalement dépourvus d'effets secondaires. De plus les modèles expérimentaux de perturbation de l'activité nerveuse supérieure, essayés sur les animaux, n'ont qu'une ressemblance lointaine avec les perturbations de l'activité nerveuse observées chez l'homme. Une revue des travaux concernant la pharmacodynamie psychiatrique montre la diversité des opinions à ce sujet. (1, 80)

Néanmoins, afin de mieux situer notre travail, nous citerons la classification donnée par J. DELAY (81, 82) :

A - Les psycholeptiques. (Le suffixe leptique, du grec : lambano, lepsonai "capter" indique l'action de prendre) dépriment l'activité mentale :

- 1) hypnotiques : barbituriques.
- 2) neuroleptiques : dérivés de la phénothiazine.
alcaloïdes du Rauwolfia .
- 3) petits tranquillisants : méprobamate.

B - Les psychoanaleptiques. (Le préfixe ana : en haut indique l'action d'élever) excitent l'activité mentale :

- 1) psychotoniques : les amphétamines.
- 2) euphorisants : les dérivés de l'acide isonicotinique.
les dérivés de l'imino-dibenzyle.

C - Les psychodysleptiques. (Le préfixe péjoratif dys indique l'action de dévier) dévient l'activité mentale ; (autres noms : hallucinogènes, psychotomimétiques)

-- mescaline, diéthylamide de l'acide lysergique, psilocybine..

Cette classification a l'avantage d'être fondée purement sur les critères cliniques sans tenir compte des expériences sur les animaux. Néanmoins il n'est pas fait mention de certains psychotropes comme par exemple les alcaloïdes de l'opium.

1.3 - LES PSYCHODYSLEPTIQUES

1.3.1 - Introduction :

Les psychodysleptiques se distinguent nettement des autres groupes par leur mode d'action. Ces substances modifient profondément l'état d'âme en agissant sur les deux bases de notre existence : l'ambiance et le temps. La conscience est conservée, ce qui constitue une différence importante avec l'action des analgésiques et euphoriques comme par exemple la morphine et l'alcool.

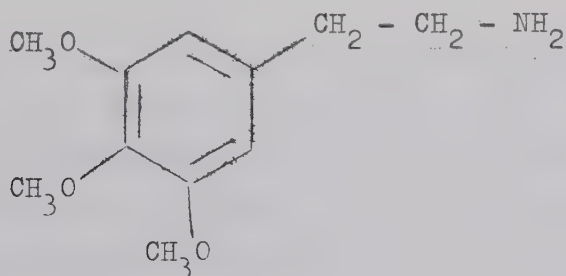
"Les psychotomimétiques nous introduisent en pleine conscience dans un monde de rêve ressenti souvent d'une manière plus réelle et intensive que notre monde quotidien. Tout y paraît avoir plus de signification. Les objets perdent leur caractère symbolique, ils ont leur propre valeur et un rayonnement intense. Les couleurs deviennent plus lumineuses". (2, 3)

Ces composés ne forment pas une classe chimique indépendante et certains d'entre eux ont même des structures très différentes.

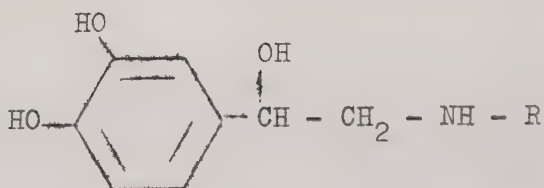
1.3.2 - Les principaux psychodysleptiques : (204)

1.3.2.1 - Les phényléthylamines :

a) La mescaline : triméthoxy -3, 4, 5 phényléthylamine
Elle est contenue dans une cactacée mexicaine, (Lophophora Williampi). Sa formule exacte fut donnée par Spâth et confirmée par synthèse (4)



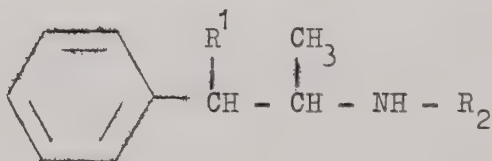
b) Adrénaline et noradrénochromes :



adrénaline $R = CH^3$

noradrénaline $R = H$

Quelques symptômes (peur, anxiété) qui suivent l'injection intra-veineuse de l'adrénaline et de la noradrénaline ressemblent à ceux d'un psychodysleptique .

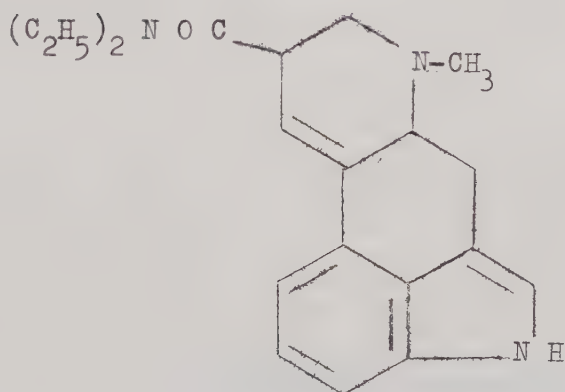


	R^1	R^2
éphédrine	OH	CH_3
benzédrine, amphétamine	H	H
méthédrine	H	CH_3

A doses plus élevées l'éphédrine et l'amphétamine ont des effets identiques. De fortes doses de méthédrine produisent des symptômes identiques au L.S.D.25 quand on le donne à des sujets anormaux sous l'aspect mental.

Ces observations ont amené HOFFER et col. (5) à rechercher le lien de parenté entre l'adrénaline et la mescaline d'une part et les indoles psychodysleptiques d'autre part. Il a été montré que les phényl-éthylamines et les hydroxyindoles peuvent être biochimiquement équivalents car la transformation des premiers en seconds est possible. (6)

1.3.2.2 - Le diéthylamide de l'acide lysergique: L.S.D., 25



La plus puissante des substances des psychodysleptiques est le D(+) diéthylamide de l'acide lysergique.

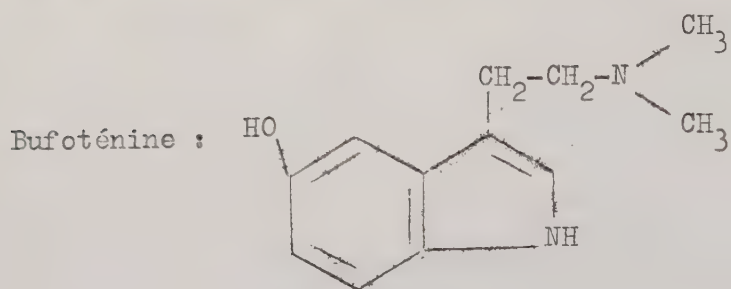
L'acide lysergique se trouve dans les alcaloïdes de l'ergot (7) (3) d'où il peut être obtenu par hydrolyse de la liaison entre l'acide et la chaîne peptidique. Il fut synthétisé par R.B. WOODWARD et ses collaborateurs (9) en partant du N-benzoyl, dihydro-2',3' (indolyl-3') -3 propanoïque.

C'est en 1938 que fut préparé pour la première fois le diéthylamide de l'acide lysergique par A. STOLL et ses collaborateurs (10) mais ce n'est qu'en 1943 que A. HOFMANN en nota les effets psychodysleptiques (11) et en 1947 que les premières observations psychiâtriques furent faites par W.A. STOLL (12).

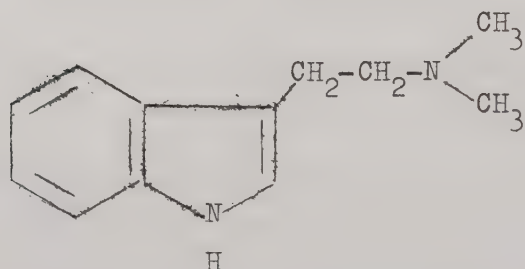
1.3.2.3 - Les dérivés de la tryptamine :

a) La bufoténine : (hydroxy - 5 N - diméthyltryptamine). C'est une amine très répandue dans le règne végétal (graines de légumineuses, champignons) qui fut isolée du venin d'une espèce de crapaud (13).

La sérotonine qui se trouve dans le sang est l'hydroxy-5 tryptamine.



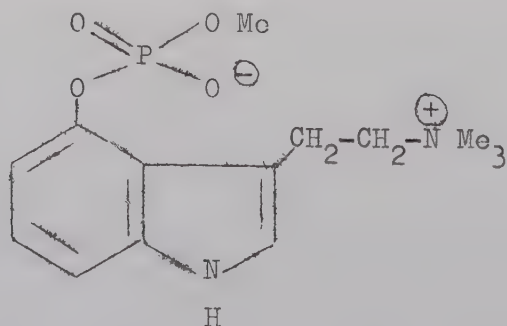
b) - Les N-dialcoyl tryptamines :



La N diéthyl tryptamine est présente sous forme de N oxyde chez les arbustes Piptadenia pérégrina et P. macrocarpa et dans la boisson hallucinogène préparée par les Sud américains à partir de Prestonia amazonicum. L'activité hallucinogène du produit pur est similaire à celle de la bufoténine.

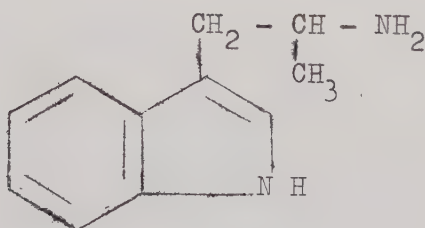
La synthèse de ce composé a été réalisée ; d'autres N dialcoyl-tryptamines ont été préparées mais leur action diminue lorsque les chaînes portées sur l'azote augmentent.

c)- La psilocybine (phosphoryloxy-4, N diméthyl tryptamine):



Isolée en 1928 par HOFMANN d'un psilocybe (14). La formule fut confirmée par synthèse (15) (16). Le phénol correspondant (psilocine) produit les mêmes symptômes végétatifs que le L.S.D. 25 (y compris l'hyperthermie).

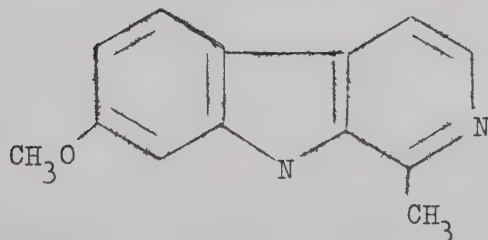
d) - L'α méthyltryptamine : La (+) α méthyltryptamine est citée comme produisant une action identique au L.S.D. 25 chez l'homme (17)



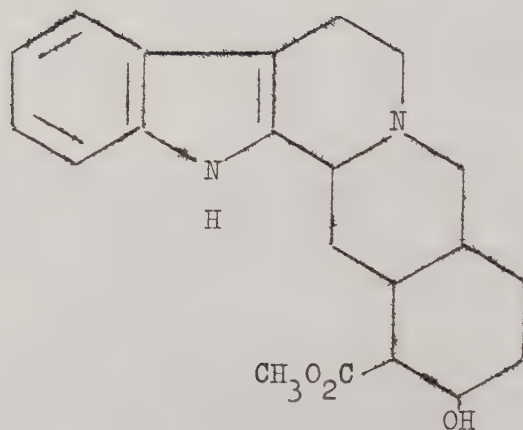
1.3.2.4 - L'harmine et ses dérivés :

Ce sont des constituants de *Banisteria caapi* et *Prestonia amazonicum* utilisés par les Indiens d'Amérique du Sud pour produire des hallucinations.

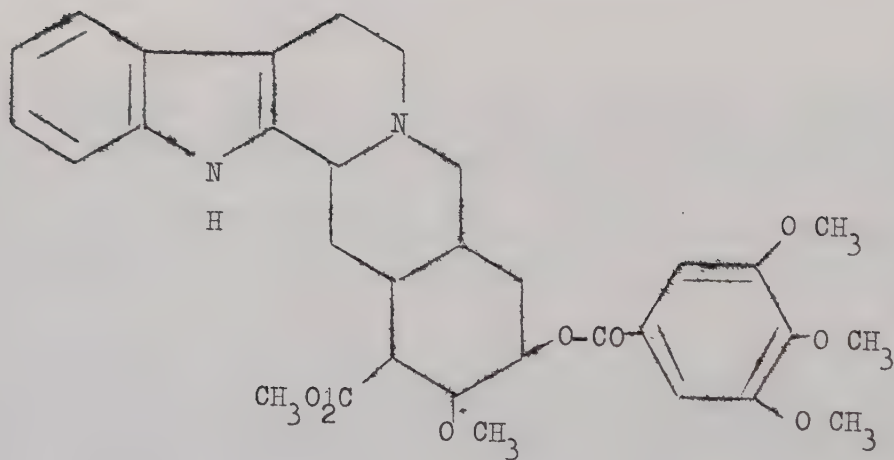
La structure de l'harmine a été vérifiée par synthèse (18) (19)



harmine



Yohimbine

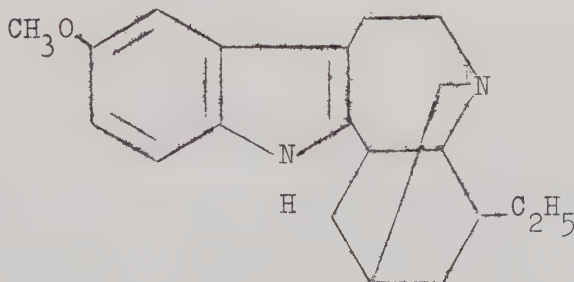


Résérpine

La yohimbine, alcaloïde contenu dans la yohimbe (rubiacee), qui contient un reste tétrahydro 1, 2, 3, 4 harmine a une activité psychodysloptique marquée alors que la réserpine qui possède le même reste est un tranquillisant, cette dernière étant le principal alcaloïde de Rauwolfia Serpentina (Apocynacée).

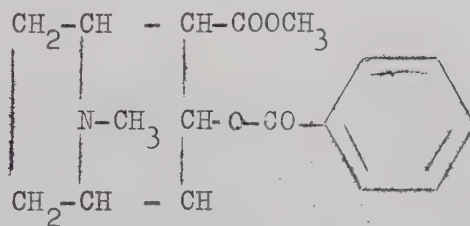
1.3.2.5 - Les alcaloïdes de l'Iboga :

De la racine de Tabernanthe iboga on a extrait 12 alcaloïdes dont le principal est l'ibogaïne. Les extraits de racine sont utilisés par les habitants du Congo pour résister à la fatigue, mais provoquent une excitation, une ivresse, une confusion mentale.



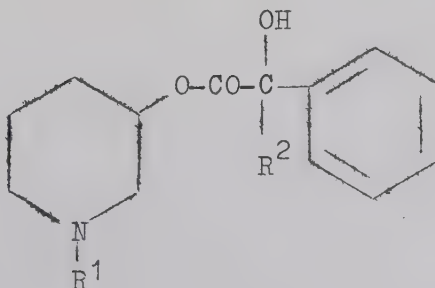
1.3.2.6 - Les glycolates de pipéridine :

Les hallucinations et délires provoqués par l'empoisonnement à l'atropine sont connus depuis longtemps :



atropine

L'atropine a servi de modèle dans la préparation de médicaments :



En 1958, cependant, l'effet psychotomimétique du benzylate de méthyl-1 pipéridyl-3 ($R^1 = CH_3$; $R^2 =$ phényl) et de substances apparentées fut signalé (20).

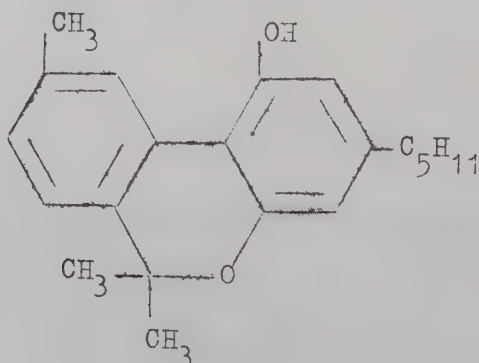
Ils produisent des hallucinations auditives et visuelles, des changements, des désorientations chez l'homme. A noter que les isomères 4 pipéridyle, qui ont la structure de l'atropine, sont inactifs comme psychodysléptiques.

1.3.2.7 - Les tétrahydrocannabinols :

Le chanvre indien produit sur les sommets de ses fleurs femelles une résine verte contenant un ou plusieurs principes ayant un profond effet sur le système nerveux central. Les noms utilisés pour désigner ce produit résineux varient avec son origine dans le monde : marihuana (Amérique), hashish (Moyen-Orient), bhang (Inde), charas, ganja (Extrême-Orient), dagga (Afrique du Sud) et kif (Afrique du Nord).

ADAM et ses collaborateurs d'une part (21) et TODD et ses collaborateurs d'autre part (22) établirent la structure du cannabinol :

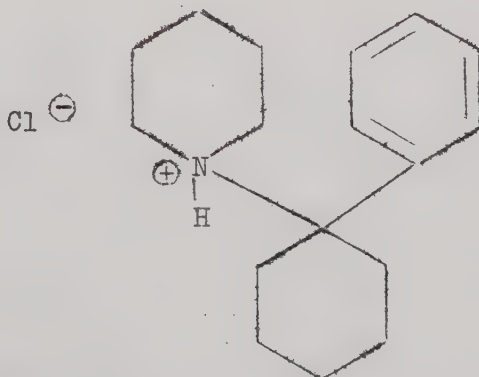
(hydroxy-1, triméthyl-6, 6, 9 pentyl-3 dibenzopyranne)



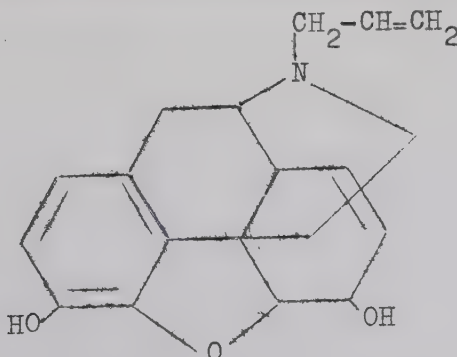
1.3.2.8 - Composés divers :

a) - Chlorhydrate de N(phényl-1 cyclohexyl)
pipéridine. (Sernyl, "PCP", phéncyclidine). Ce composé fut tout d'abord décrit comme anesthésique avec la possibilité de délire à haute dose.

Les caractéristiques secondaires (hallucinations, illusions) de la schizophrénie sont absentes tandis que les caractéristiques primaires (perte de pouvoir soutenir une idée, fluctuation dans la notion de temps et de l'espace) sont marquées :



b) - Les alcaloïdes de l'opium. Plusieurs alcaloïdes du type morphinique provoquent une euphorie avant la dose utile pour l'analgésie. L'antagoniste de la morphine : N allyl morphine (nalorphine) produit cependant des effets comparables à ceux de la marijuana, comprenant l'inhibition de la conscience et les hallucinations visuelles.



Nalorphine :

c) - "Ololiuqui" : La plante connue chez les Astèques sous le nom d'"ololiuqui" ("Bador", "Coatlíxoxouhqui", "Piuli", etc...) est depuis longtemps citée comme contenant un principe actif avec des propriétés psychodysléptiques et est utilisée au Mexique du Sud pour produire des hallucinations.

Un glucoside d'un alcaloïde inconnu a été décrit en 1937. En 1960 HOFMANN et TSCHERTER ont montré qu'il s'agissait de dérivés de l'acide lysergique (23 b).

d) - "Kava-Kava" : Dans quelques îles des mers du Sud, la racine du "Piper méthysticum" est appelée "Kava-kava" et est utilisée pour préparer une boisson rituelle contenant un principe psychodysléptique actif.

e) - Composés phosphorés organiques : Quelques composés organophosphorés anticholinestérasiques sont la cause de troubles mentaux et fonctionnels :

di isopropyl phosphorofluoridate : DFP

tétraéthyl pyrophosphate : TEPP

1.3.3 - Action des psychodysléptiques chez l'animal et moyens d'étude (203)

1.3.3.1 - Généralités :

L'étude des substances psychotropes nécessite obligatoirement l'examen du comportement animal sous l'influence de ces substances, mais toute extrapolation de l'animal à l'homme doit être faite avec beaucoup de prudence.

Le comportement de l'animal vis-à-vis d'une substance psychotrope est difficilement comparable à celui de l'homme, excepté s'il s'agit d'un comportement mettant en jeu les grandes fonctions classiques de la pharmacodynamie du système nerveux central (sommeil, convulsions, paralysie motrice, vomissements, etc...) ou du système nerveux autonome (hyper ou hypo sécrétions glandulaires, troubles intestinaux ou urinaires).

Presque toutes les espèces ont servi aux expérimentateurs : mollusques, poissons siamois combattants, protozoaires, araignées, blattes, etc... Les expériences chez des animaux inférieurs n'ont souvent qu'une valeur restreinte, et si l'on veut obtenir des résultats valables et susceptibles d'être généralisés il faut s'adresser aux mammifères.

Les structures nerveuses des animaux inférieurs sont trop différentes de celles de l'homme pour qu'elles puissent fournir des comparaisons utiles : ainsi le L.S.D.25 améliore le seuil visuel chez le pigeon et augmente ses capacités de discrimination pour les tests lumineux alors que l'on connaît l'importance des troubles de perception qu'entraîne cette substance chez l'homme.

1.3.3.2 -- Chez les mammifères.

a) Sur le comportement :

1- spontané : par exemple, la mescaline provoque un syndrome d'excitation chez la souris. Des tests de l'activité motrice (activographie), d'équilibre (tige tournante), d'agressivité (deux rats réunis dans une même cage et soumis à une stimulation nociceptive prennent très rapidement une attitude de lutte) permettent de juger de l'importance du changement du comportement. Mais tous les hallucinogènes n'augmentent pas l'agressivité (ex. : L.S.D.25).

2- provoqué par substance pharmacologique : par exemple, l'hyperkinésie chez la souris due à l'injection d'I.D.P.N.
 $\left[\text{HN}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN})_2 \right]$ est caractérisée par une agitation extraordinaire et des mouvements très rapides de courses circulaires.

Les drogues psychotropes modifient le comportement de la souris I.D.P.N. de façon très caractéristique.

On pourra ainsi observer :

- une marche normale (normalisation de la souris I.D.P.N.),
- une course circulaire,
- une marche ataxique,
- des secousses réflexes,
- aucune réponse.

D'après ces caractéristiques il est possible de classer les drogues psychotropes en "Neuroleptiques", "Sédatifs tranquillisants" "Hypnotiques" et excitants du système nerveux autonome (210).

3- conditionné

- Pavlovien : l'organisme subit les stimulations sans pouvoir s'y soustraire,
- Opérant : l'animal ne subit pas son milieu ; il agit.

b) Sur la biochimie :

1- Les suppositions principales au sujet du mode d'action des psychodysléptiques concernent leur rôle comme substances qui interfèrent avec l'action normale de :

- la sérotonine : (hydroxy-5 tryptamine) : le L.S.D.25 est antagoniste très actif et très spécifique de la sérotonine dans l'utérus isolé du rat.
- l'adrénaline et nor-adrénaline
- l'acétyl choline : on constate un accroissement du taux d'acétyl choline dans le cerveau . 5.10^{-6} M de L.S.D.25 inhibe l'activité de la pseudocholinestérase du plasma humain.

2- Augmentation du taux de sucre dans le sang.

c) Sur le système cardiovasculaire : Hyper ou hypotension, augmentation ou diminution du rythme cardiaque (électrocardiogramme).

Le L.S.D.25 provoque une contraction des vaisseaux sanguins (rat, lapin, chat).

d) Sur la respiration : Enregistrement du rythme respiratoire.

c) Sur les muscles : (électromyogramme).

f) Sur le cerveau : (électro-encéphalogramme). Les hallucinogènes accentuent plus ou moins la réaction d'éveil ou d'attention aux stimuli sensoriels.

D'autre part, on étudie l'antagonisme ou la synergie avec : Nembutal (narcotique), Cardiazol (convulsivant), morphine (analgésique), Chlorpromazine, Exacyclanol, Réserpine.

g) Sur la température rectale chez le lapin, le chat, le chien, le rat :

- chez ce dernier on constate dans le cas du L.S.D.25 un abaissement de température sauf aux doses toxiques,

- chez les trois premiers, au contraire, on constate une élévation de température à toutes les doses.

D'une manière générale les psychostimulants sont hyperthermisants. Cette étude est complétée par des tests à l'aide de substances antagonistes de cette action pyrétique : Imipramine et surtout la Morphine.

1.3.4 - Conclusion :

Parmi les substances psychotropes, les psychodysléptiques occupent une place à part (24): Le diéthylamide de l'acide lysergique en est un des représentants les plus actifs.

La plupart possèdent de façon effective ou potentielle le noyau indole.

2 - IDEES DIRECTRICES

2.1 - INTRODUCTION

L'ergot de seigle, cette drogue fournie par un champignon parasitaire des épis de seigle, est utilisé depuis plus d'un siècle en médecine, surtout par les obstétriciens et les gynécologues.

Au Moyen Age et jusqu'au XIXème siècle, la consommation de farines ergotées a été la cause de graves intoxications collectives, appelées "feu sacré", "le mal des ardents" ou "le feu de Saint Antoine".

C'est à L.N. VAUQUELIN (166) que l'on doit le premier travail scientifique sur la chimie de l'ergot de seigle en 1816.

C. TANRET, en 1875, a réussi à isoler le premier alcaloïde cristallisé de l'ergot : l'ergotinine (141).

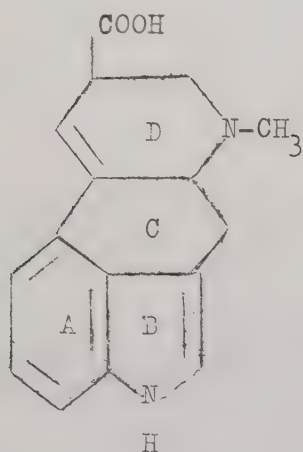
Le champ d'application des dérivés de l'ergot s'est élargi avec les travaux chimiques de A. STOLL et ses collaborateurs (142 à 152) et pharmacologiques de ROTHLIN et ses collaborateurs (153 à 165).

L'acide lysergique se trouve dans les alcaloïdes de l'ergot d'où il peut être obtenu par hydrolyse de la liaison entre l'acide et la chaîne peptidique.

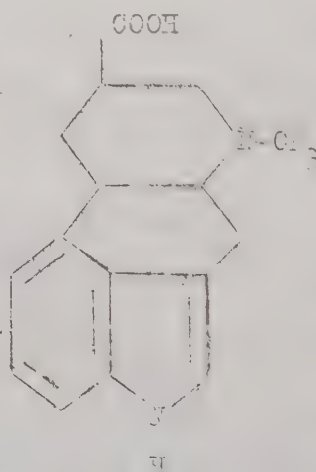
Il a été obtenu pour la première fois en 1934 par W.A. JACOB (25), mais ce n'est qu'en 1949 que sa formule a été définitivement donnée par A. STOLL et ses collaborateurs (26).

La formule de cet alcaloïde fut confirmée en 1954 lorsque R.B. WOODWARD et ses collaborateurs en firent la synthèse complète à partir de l'indolyl-3, propanoïque-3 (9) (28), bien que la synthèse de l'acide dihydrolysergique ait été réalisée en 1945 par F.C. WELLS et W.A. JACOB (27).

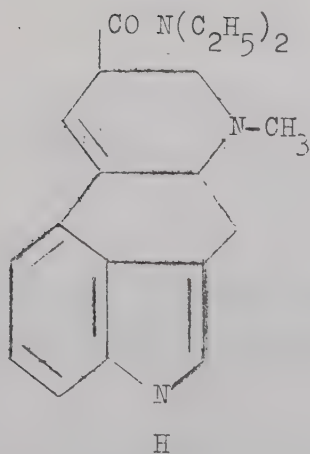
Dès 1938 HOFMANN prépara des amides simples de l'acide lysergique, n'existant pas dans la nature, dans le but d'obtenir des analgésiques, par analogie avec la formule de la coramine :



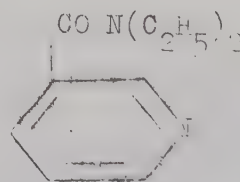
ac. lysergique



ac. dihydrolysergique



L.S.D.25



coramine

Mais ce n'est qu'en 1943 qu'il montra l'activité psychodysleptique du diéthylamide de l'acide lysergique (L.S.D.25).

Devant les difficultés présentées par la synthèse complète de l'acide lysergique, les recherches se sont orientées vers les dérivés plus simples, qui présenteraient la même efficacité, mais dans lesquels les cycles B, C ou D ne seraient qu'amorçés.

2.2 - ANALOGUES DEJA SYNTHETISES

a) F.C. UHLE et ses collaborateurs (62)(63) réalisèrent la synthèse de dérivés d'amino-4, benz-(c,d) indole.

b) Z. ICHI-HORII et T. WATANABE (30) ont préparé des dérivés de la N(indolyl-3 éthényl), N alcoyl alanine qui paraissent avoir une certaine activité.

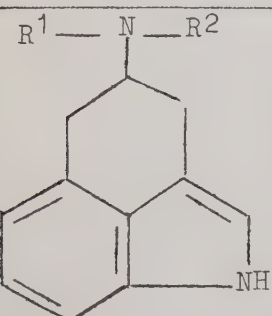
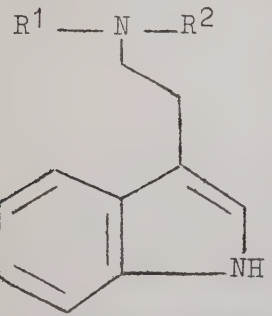
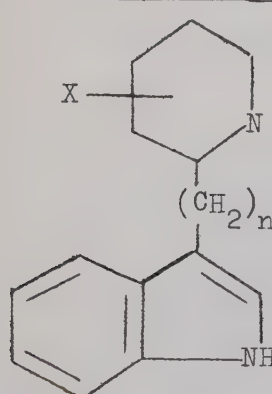
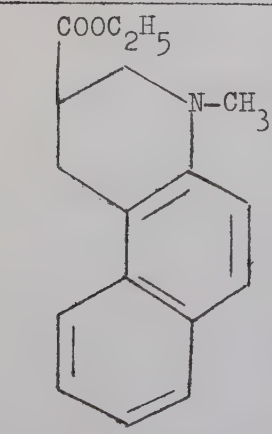
c) Plusieurs équipes (64, 65, 66, 67, 31) ont synthétisé des (indolylméthényl)-3' 2, des (indolyl-3' méthényl)-2, des (indolyl-2 éthényl)-2 pyridines ou pipéridines qui sont des analogues dans lesquels le cycle C n'est pas fermé.

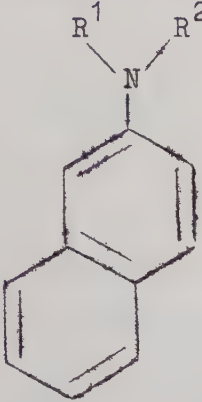
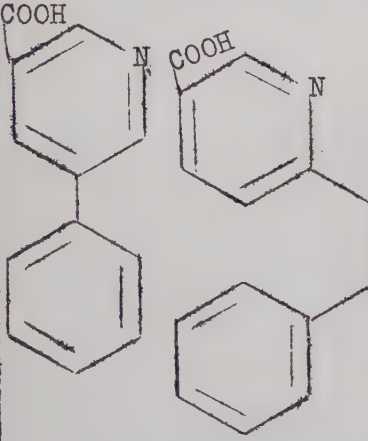
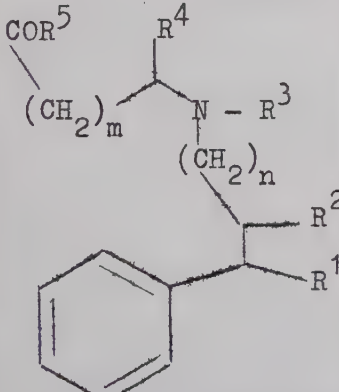
d) F. ATHERTON et ses collaborateurs (68) ont préparé la méthyl-1 tétrahydro-1, 2, 3, 4 benz (5-6) quinoléine carboxylate diéthyle-3.

Z. HORII et ses collaborateurs viennent de déposer des brevets relatifs à des hexahydro et octahydro benz (5-6) quinoléines qui ont environ 1/15 de l'activité de l'ergométrine (200).

T A B L E A U n°1

ANALOGUES DE L'ACIDE LYSERGIQUE

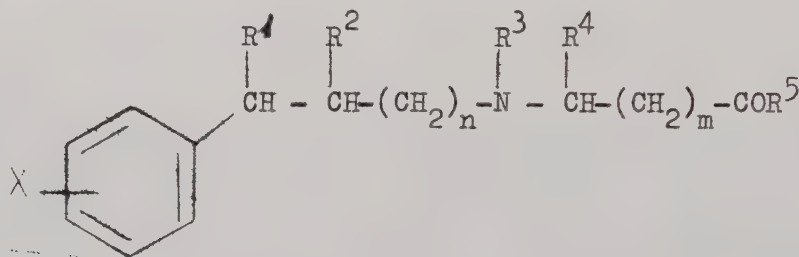
FORMULES GENERALES.	NOM DU NOYAU DE BASE	AUTEURS	Réf.
	amino-4 benz (c-d)indole.	F.C. UHLE et collaborateurs	62 63
	N- alcoyle, N- (indoyl-3) éthényl, alanine	Z. HORII et T. WATANABE	30
	(indoyl-3'méthényl) -2 (indoyl-3' éthényl) -2 pipéridine .	C.W. WHITTLE et R.N. CASTLE H. BADER et W. OROSHNICK J.A. MOORE et E.C. CAPALDI M. AKKERMAN et H. VELDSTRA H. PLIENINGER et T. SUCHIRO	31 64 65 66 67
	benz- (5-6) quinoléine	F. ATHERTON et collaborateurs Z. HORII et collaborateurs	68 200

FORMULES GENERALES	NOM DU NOYAU DE BASE	AUTEURS	Réf.
	dérivés de la naphthyl-amine.	J.C. CRAIG et collaborateurs 29 Z. ICHI-HORII et T. WATANABE 30 G.B. MARINI-BETTOL et col 69 70 F. BOVET-NITTI 71 J.E. GEARIEN et K.J. LISKA 32 K.O. HAUSTEIN 77 W. VOIGTLANDER 78	
	phényl-5 nicotinoïque phényl éthyl- 6 nicotinoïque	J. LEHRFELD et collaborateurs 72 H. PLIENINGER 73 K. HOHENLOHE-OEHRINGER et col. 74 H. PLIENINGER et col. 75 H. PINHAS 38	
		A.P. PHILIPS et col. 33 34 35 Welcome.Foundation Ltol. 36 A. LASSLO et collaborateurs. 37 76	

e) La β - naphthylamine a permis d'accéder rapidement à des analogues ne possédant pas le cycle B et dont le cycle D est ouvert (29, 30, 69, 70, 71, 32 , 77 , 78).

f) Les dérivés des acides-éthyl-6 ou phényl-5 nicotiniques sont des analogues encore plus simples dans lesquels les cycles B et C n'existent plus (72, 73, 74, 75 , 38)

g) D'autres équipes (33, 34, 35, 36, 37 , 76) ont étudié l'influence de la longueur de la chaîne, la position, la nature et le nombre des substituants sur la chaîne ou le noyau phényle dans les composés suivants de ce type :



Notons que la moindre variation dans la formule du L.S.D.25 a, jusqu'à présent, entraîné une diminution très notable voire même la disparition de ses propriétés psychodysleptiques. Les trois groupements polaires $-\text{COOH}$, $-\text{N}-\text{CH}_3$, $\text{N}-\text{H}$ paraissent nécessaires pour l'ancrage de l'acide lysergique sur un effecteur.

2.3. CONCLUSIONS

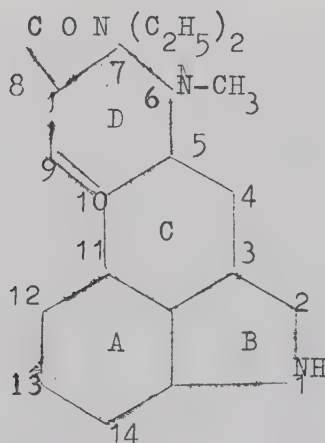
Il est intéressant de remarquer que tous les auteurs cités ont préparé des analogues dans lesquels les cycles B, C ou D ne sont qu'amorcés.

Or l'activité physiologique d'une molécule dépend de nombreux facteurs physicochimiques (39, 40).

L'activité du L.S.D.25 d'après les dérivés d'une part et les analogues d'autre part qui ont été préparés et étudiés semble reposer sur les points suivants : (41, 42, 43).

a) La stéréospécificité :

L'acide lysergique possède deux carbones asymétriques (C5-C8) et seul le diéthylamide de l'acide D (+) lysergique possède une activité importante, (les autres dérivés étant L.lysergique, D et L.isolysergique).



b) L'importance du reste amide :

L'activité psychique diminue quand on remplace le groupe diéthylamide par d'autres groupes amides.

c) La non saturation de la double liaison en 9-10 :

L'activité diminue soit par fixation d'hydrogène soit par fixation d'une molécule d'eau.

d) La non substitution du noyau indole.

e) L'importance du noyau indolo- (4-3, f-g)- quinoléine.

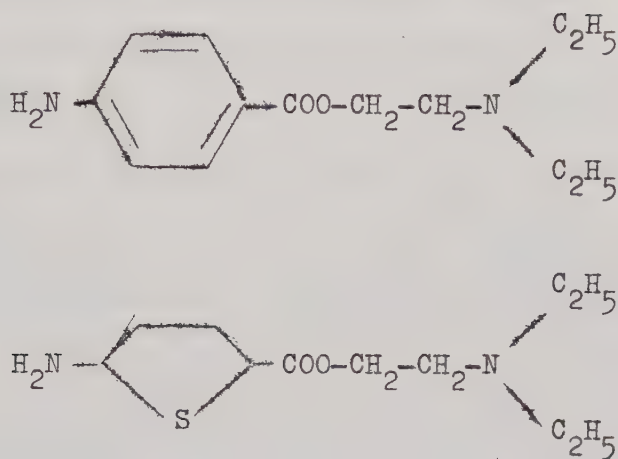
Dans tous les analogues du L.S.D.25 déjà préparés aucun auteur n'a tenté le remplacement du noyau indole par le noyau isostère naphthyle.

Le concept d'isostérie fut introduit par LANGMUIR en 1919 (44) en se basant sur la théorie de L.N. LEWIS (45). La notion d'isostérisme a évolué constamment : la théorie de l'octet indiquait que si des composés ont le même nombre total d'atomes et le même nombre total d'électrons et si ces derniers peuvent se répartir de la même manière, les composés sont isostères. Ensuite on ne considère plus que les électrons périphériques c'est-à-dire que deux substances sont isostères lorsqu'elles ont le même nombre d'électrons.

On a tendance aujourd'hui à réserver le nom d'isostérie à l'équivalence des propriétés physicochimiques de composés comprenant l'un et l'autre des cycles à caractères aromatiques (46). Il arrive souvent que deux isostères aient les mêmes propriétés biologiques :

- on peut citer, par exemple, l'identité immunologique des dérivés du benzène et du thiophène et la possibilité de remplacer, sans changement des propriétés biologiques caractéristiques (47), le noyau benzénique des composés suivants par le noyau thiophène : cocaïne, stovaine, novocaïne...

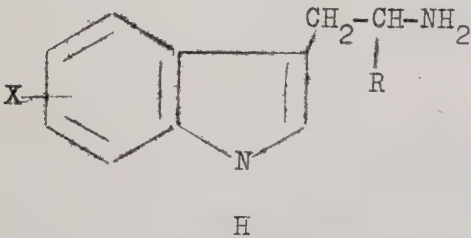
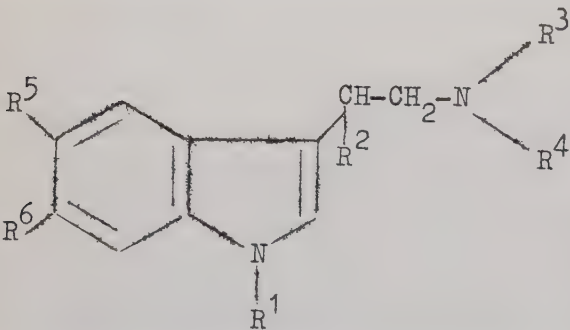
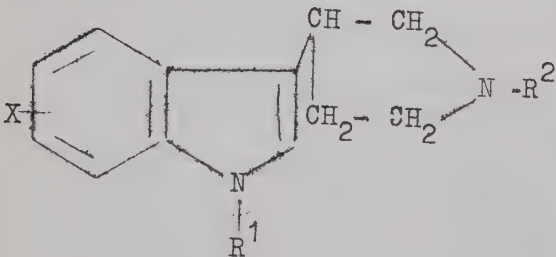
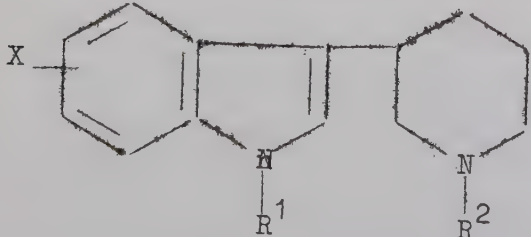
Exemple : novocaïne et son isostère thiophénique



Il est connu que le remplacement du noyau indole de l'acide indoyl-3 acétique par le noyau isostère naphtyle ne change pas l'activité phytohormonale. Ce fait avait déjà conduit MENTZER et BEAUDET à préparer un analogue à noyau naphtyle de la sérotonine. (48)

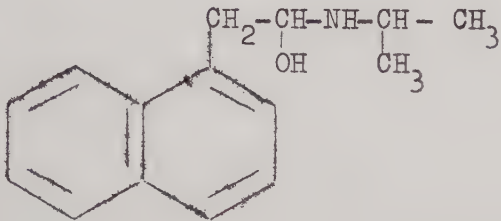
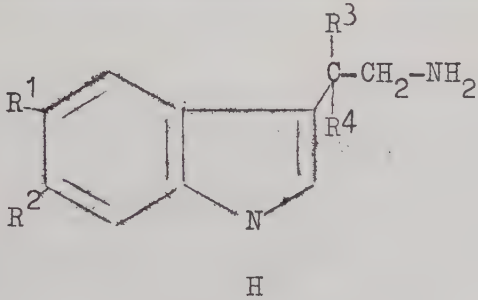
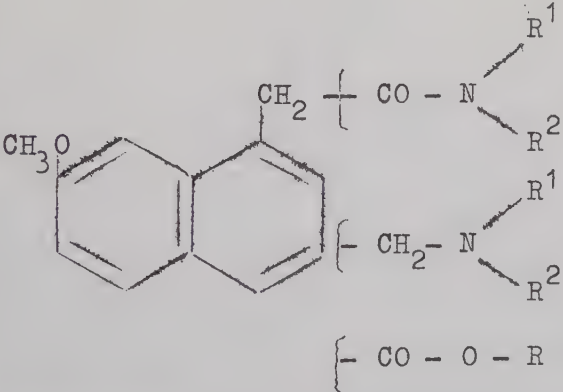
D'autre part l'ensemble de la molécule avec ses formes et ses dimensions compte autant au point de vue biologique que la nature des atomes constitutants. On a souvent constaté, comme MENTZER l'a souligné (49) que "cycle et cycle potentiel" pouvaient provoquer des réactions semblables. Ainsi la diphényléthylamine est spasmolytique comme la papavérine (50).

T A B L E A U N° 2
ANALOGUES de la N-DIMETHYL-TRYPTAMINE

FORMULES GENERALES DES ANALOGUES	AUTEURS	Réf.
	B.A.WHITTLE et E.P. YOUNG	54
	M. JULIA et J. IGOLEN M.JULIA, J. IGOLEN et H. IGOLEN	55 56
	M. JULIA, J. BAGOT	57
	M. JULIA, J. BAGOT et O. SIFFERT	58

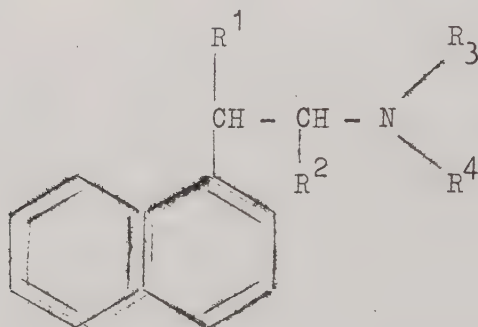
T A B L E A U N° 2

(Suite).

FORMULES GENERALES DES ANALOGUES	AUTEURS	Réf.
	J.W. BLACK et J.S. STEPHENSON A.C. DORNHORST et B.F. ROBINSON.	59 60
	J. MEIER	61
	J. ANDRIEUX, D. ANKER et C. MENTZER	211

Ces considérations nous ont conduit :

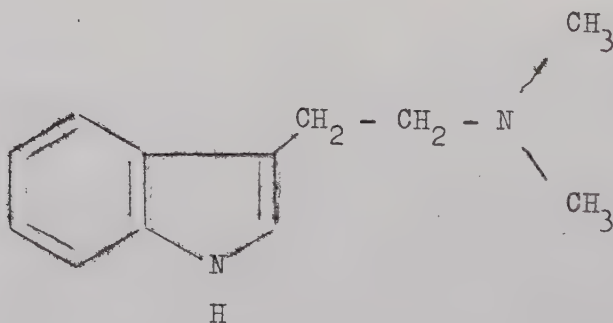
a) A la préparation d'analogues de la tryptamine à noyau naphthyle du type :



la préparation de ces produits a été aussi motivée par les faits suivants :

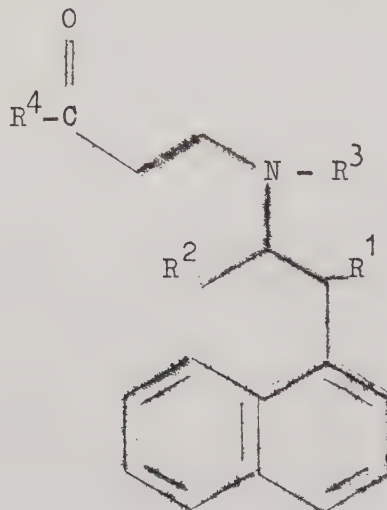
1) Certains dérivés servent de matière première pour les synthèses ultérieures.

2) Récemment on a montré l'activité psychotomimétique de la N-Diméthyltryptamine (51, 52, 53) :

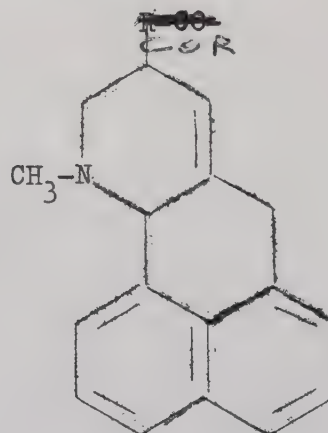
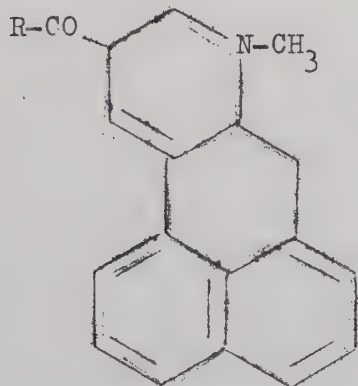


3) Quelques analogues à noyau naphthyle ont été préparés jusqu'à maintenant (54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 211).

b) A la préparation d'analogues de l'acide lysergique à noyau naphthyle dans lesquels les cycles C et D ne sont qu'amorcés du type :



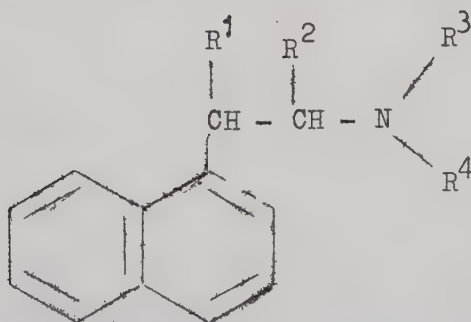
c) Aux essais d'une synthèse d'analogues complets de l'acide lysergique à noyau naphthyle du type :



R : alcoxyle ou reste aminé

CHAPITRE SECOND

SYNTHESES DE (NAPHTYL-1) - 2 ETHYLAMINES



ANALOGUES DE LA N DIMETHYLTRYPTAMINE

I - INTRODUCTION

La tryptamine, (indoyl-3) - 2 éthylamine et ses dérivés ont fait l'objet de nombreuses publications, surtout depuis 1953, et il serait vain de vouloir toutes les recenser.

Notons que l'hydroxy-5 tryptamine, ou sérotonine, intervient dans les mécanismes psychiques et que, actuellement on étudie beaucoup l'activité antisérotonine des psychotomimétiques.

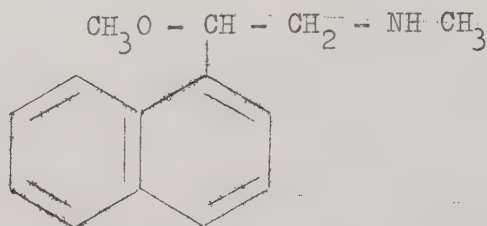
P.R. GESSNER (83) pense que le métabolisme anormal du tryptophane pourrait entraîner des troubles mentaux.

T. KRALT et coll. (85), par contre, ont synthétisé des (indoyl-3) - 2 éthylamines, avec l'espoir d'obtenir des dérivés qui auraient des propriétés pharmacologiques similaires à celles de la réserpine, (alcaloïde naturel extrait de Rauwolfia et qui entre dans la classe des tranquillisants).

S. SZARA (84) vient de montrer que approximativement 60 % de N-diéthyltryptamine injectée à des rats est rejetée sous forme d'hydroxy-6 N-diéthyltryptamine, en 24 heures.

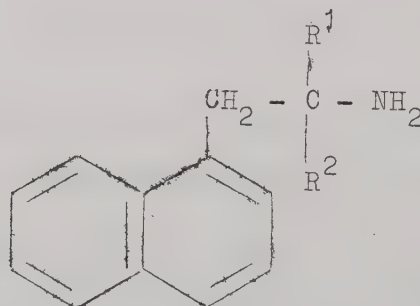
Les dérivés de la (naphtyl-1) - 2 éthylamine, isostère de la tryptamine, ont fait par contre l'objet de peu d'études pharmacologiques. Pourtant très tôt G. BARGER et H.M.DALE (138) avaient montré que les amines contenant un noyau aromatique du type Ar-C-C-N ont une activité sympathomimétique. A. MADINAVEITIA montra en 1919 que le N méthylméthoxy-2

(naphtyl-1) - 2 éthylamine a une action vasoconstrictive quarante fois plus forte que le dérivé phényle correspondant :



mais c'est S. RAJAGOPALAN (119, 120) qui commença l'étude des propriétés sympathomimétiques des naphtyléthylamines.

P. GAGNIANT, C. MENTZER et BUU-HOI (139) synthétisent pour les essais physiologiques quelques amines du type :



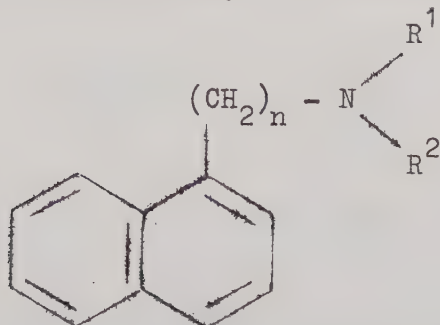
Rappelons que C. MENTZER et BEAUDET (48) ont préparé un analogue à noyau naphtyle de la sérotonine.

G. MEHES en 1952 montra que l'amino-2 (naphtyl-1) - 1 propane est moins toxique que son analogue (naphtyl-2).

Quelques naphtyléthylamines ont été soumises à des tests en vue d'évaluer leurs propriétés antiadrénaline, antinoradrénaline, antihistaminique ou antisérotonine (140).

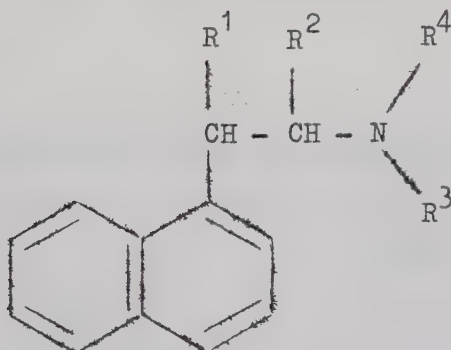
La N (naphtyl-1) - 2 éthyl pipéridine a été étudiée comme anesthésique local (121).

K. OTA en 1965 a essayé les amines du type :



pour examiner leurs propriétés antiacétylcholine, antihistamine ou leurs activités similaires à celles de l'atropine ou de la papavérine (202).

Il nous a paru alors intéressant de préparer des (naphtyl-1) - 2 éthylamines de formule générale :

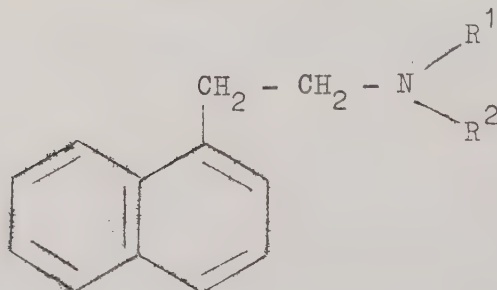


Nous en avons préparés de 3 types :

- a) les (naphtyl-1) - 2 éthylamines substituées sur l'azote.
- b) les (naphtyl-1) - 2 éthylamines substituées en position 2.
- c) les (naphtyl-1) - 2 éthylamines disubstituées sur l'azote et en position 1 ou sur l'azote et en position 2. Les (naphtyl-1) - 2 éthylamines trisubstituées sur l'azote et en position 1 et 2.

2 - SYNTHESE DES (NAPHTYL-1) - 2 ETHYLAMINES SUBSTITUEES SUR L'AZOTE

T A B L E A U - N° 4

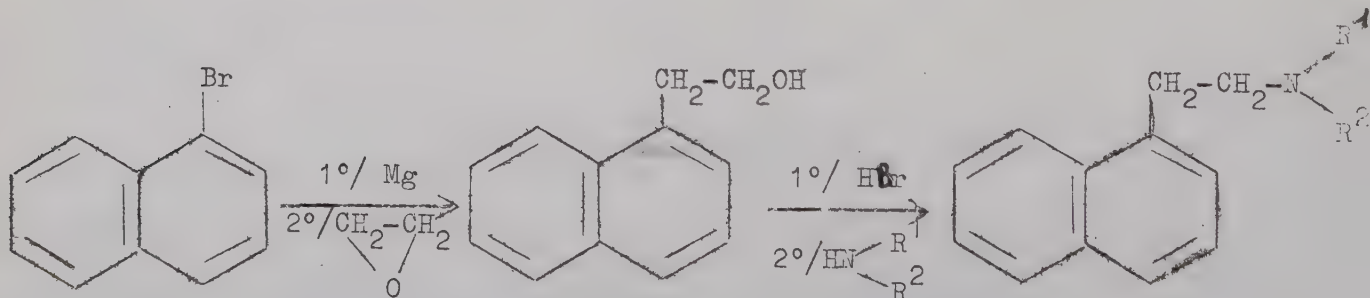


Deux procédés de préparation de ces amines ont été utilisés :

- Procédé A : condensation du bromo-1 (naphtyl-1) - 2 éthane avec l'amine primaire ou secondaire correspondante,
- Procédé B : réduction de l'amide obtenu en condensant le chlorure du (naphtyl-1) - 2 éthanoïque sur une amine.

2.1 - A PARTIR DU BROMO-1 (NAPHTYL-1) - 2 ETHANE : Procédé A

2.1.1 - Tableau synoptique :



2.1.2 - Bibliographie :

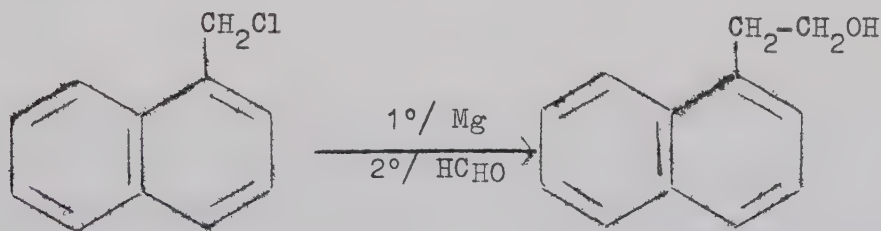
C'est une des méthodes classiques de préparation des amines et tous les composés intermédiaires étaient déjà décrits.

Néanmoins le (naphtyl-1) - 2 éthanol pouvait être préparé de plusieurs façons.

J. OKAMIYA (123) décrit la synthèse du (naphtyl-1) - 2 éthanol par action directe de l'oxyde d'éthylène sur le naphthalène en présence de chlorure d'aluminium au sein du sulfure de carbone. Nous n'avons pas essayé ce procédé.

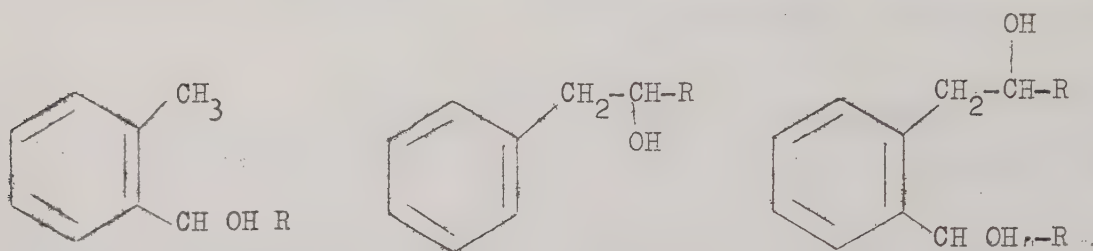
S.O. LAWESSON a montré que la réduction du (naphtyl-2) - 2 éthanoïque par l'hydrure de lithium et d'aluminium conduit quantitativement au (naphtyl-2) - 2 éthanol (88). Nous aurions pu réduire le (naphtyl-1) - 2 éthanoïque, mais cette voie aurait présenté le désavantage d'être longue bien que nous disposions d'une quantité importante de cet acide.

Aussi, comme nous le verrons plus loin, l' α chlorométhyl naphthalène constituant une matière première importante nous avons pensé qu'il serait intéressant de préparer le (naphtyl-1) - 2 éthanol selon la réaction :



1'autant plus qu'avec des aldéhydes supérieurs nous aurions pu obtenir une série de (naphtyl-1) - 2 éthanol substitués en 1.

D'après l'étude effectuée par S. SIEGEL et coll. (86) de la réaction des halogénométhyl magnésiens aromatiques sur les aldéhydes, il semble que l'on obtienne 3 produits dans des proportions variables :



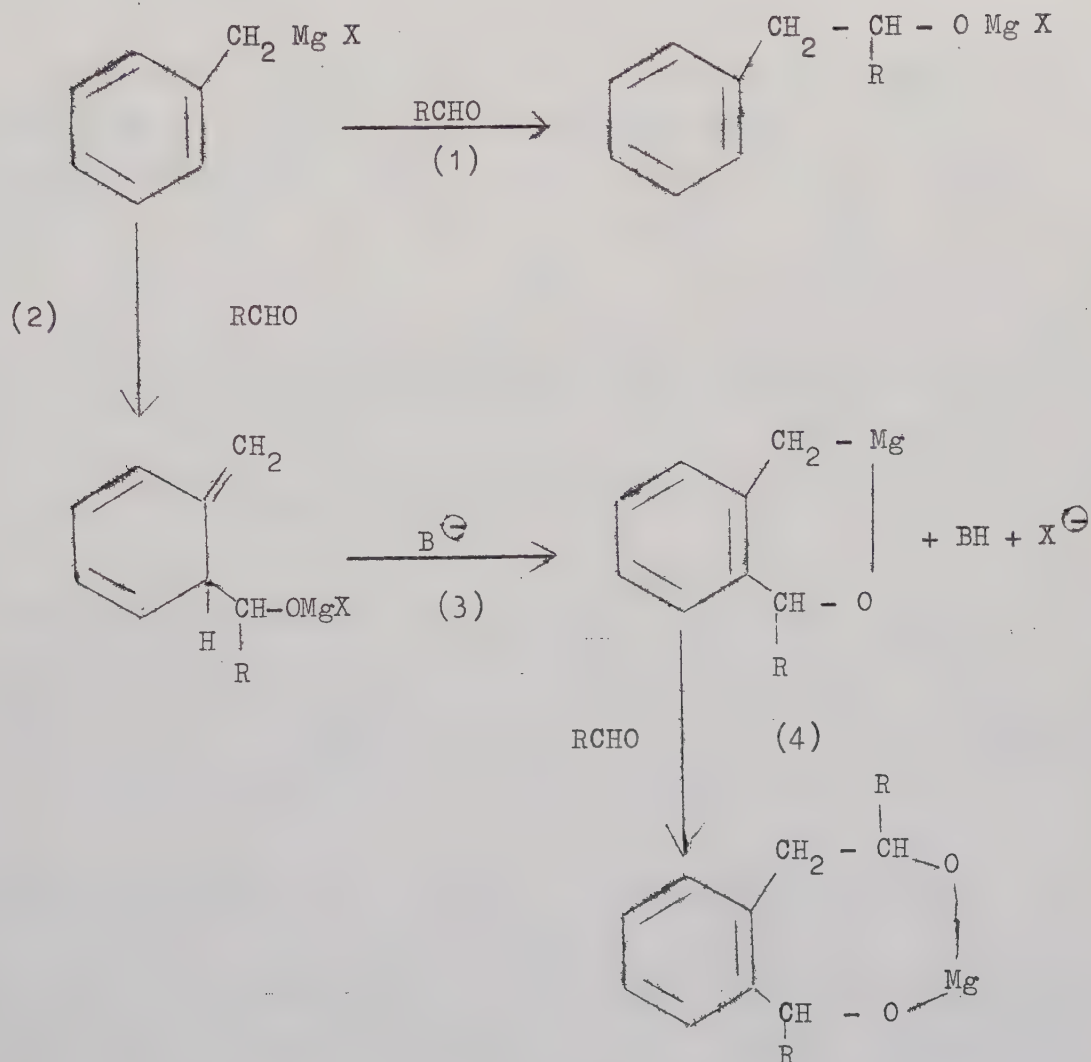
En règle générale les halogénométhyl-magnésiens aromatiques ne réagissent normalement qu'avec CO_2 .

Par contre seuls M. MOUSSERON et N.P. DU (87) affirment que le magnésien de l' α chlorométhylnaphtalène, par action sur le formol gazeux, le trioxyméthylène, le formol en solution étherée, conduit au (naphtyl-1) - 2 éthanol, sans observer aucune transposition. Mais ils n'obtiennent par exemple que 8 g de produit à partir de 18 g d' α chlorométhylnaphtalène (Rt = 45 %) ce qui ne suffit pas pour affirmer qu'il ne se forme qu'un seul dérivé.

Nos essais personnels à partir du formol gazeux ou du trioxyméthylène nous ont toujours conduit à des rendements faibles en (naphtyl-1) - 2 éthanol, (5 à 10 %).

Comme l'avaient déjà constaté GILMAN et KIRBY (90) nous avons observé la formation d'un produit indistillable, mais stable à la chaleur, qui par refroidissement donne une gomme rougeâtre translucide, semblable à celle que l'on obtient dans la préparation de l' α chlorométhylnaphtalène.

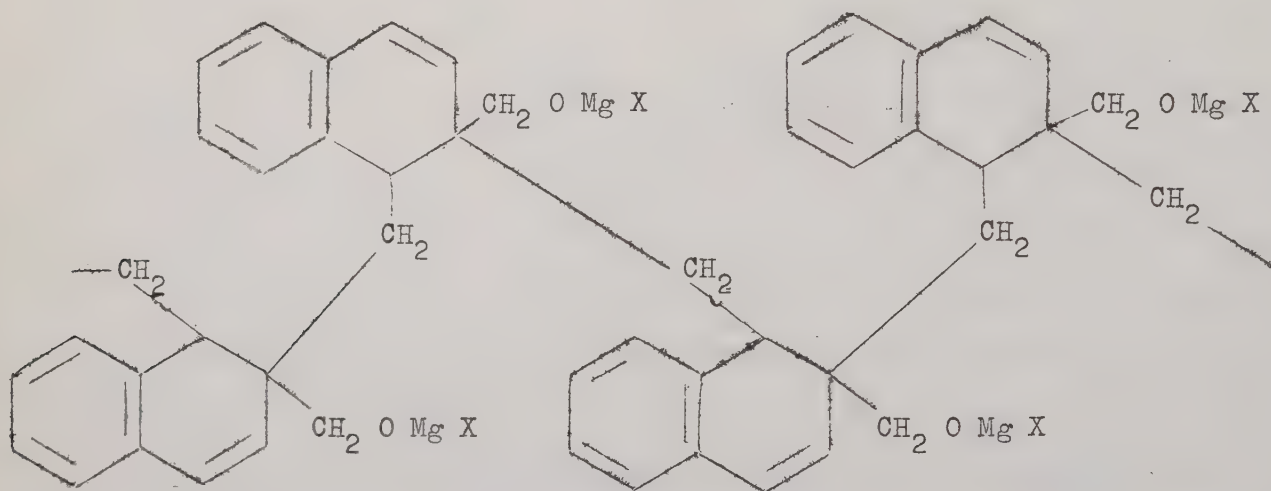
S. SIEGEL explique cette réaction anormale des halogénométhyl aromatiques par le schéma suivant :



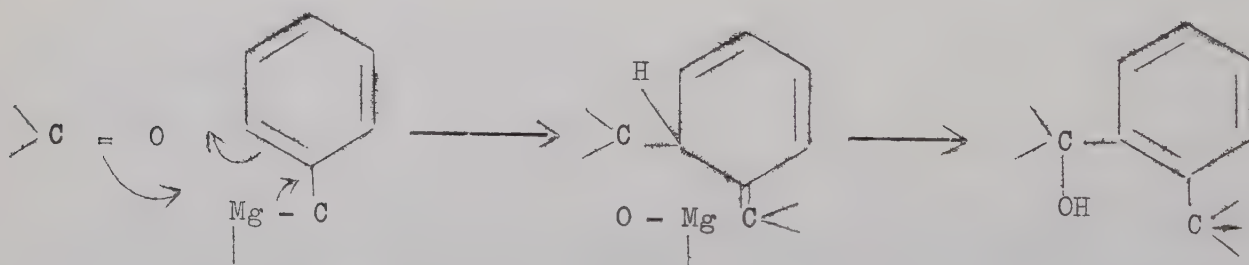
Dans le cas du formol on obtient beaucoup d'alcool O-méthyl benzylique, ce qui suggère que la réaction (2) est plus rapide que les réactions (1) (3) et (4). Par contre dans le cas des autres aldéhydes les réactions (3) et (4) sont plus rapides que la réaction (2).

Mais dans tous les cas le rapport de produits normaux aux produits anormaux est égal au rapport des vitesses 1 à 2. Ce rapport est apparemment une fonction du caractère électrophile du réactif.

Néanmoins cette hypothèse ne permet pas d'expliquer dans notre cas, la présence de produit lourd, à moins d'admettre la formation de polymère à partir du dérivé obtenu au cours de la réaction (2) :



J. MATHIEU et J. WALLS (122) proposent d'expliquer la réaction anormale du formol sur un halogénométhyl - magnésien aromatique par un transfert concerté : "Le processus suppose un intermédiaire pseudo-aromatique qui conduit par prototropie à l'alcool O-méthyl benzylique".



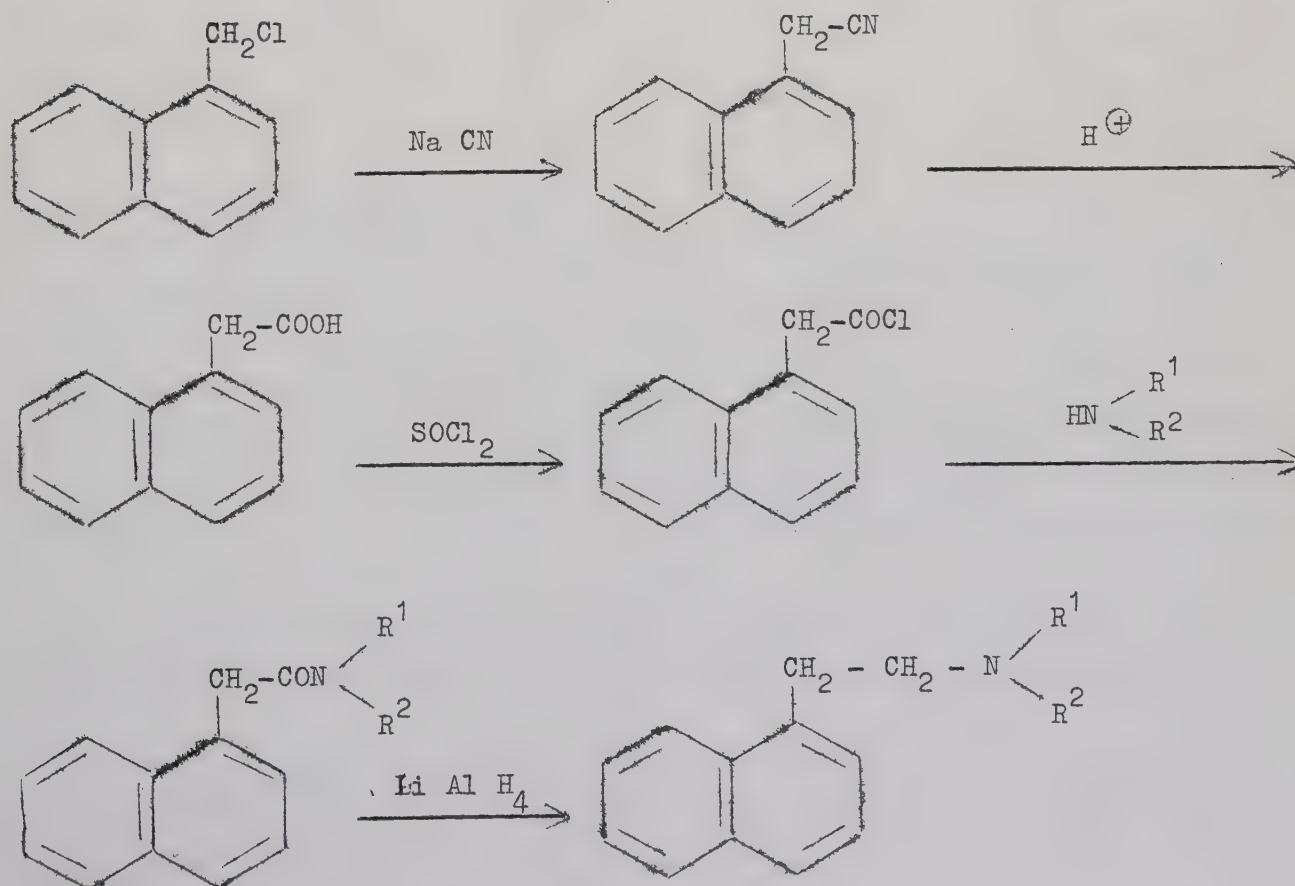
Cette hypothèse a le désavantage de ne pas expliquer l'action normale du gaz carbonique sur les halogénométhyl-magnésiens aromatiques alors qu'il présente la même configuration $=C=O$ comme l'ont noté SVEN OLOV et ses collaborateurs (130).

C'est pourquoi nous avons choisi l'action de l'oxyde d'éthylène sur le dérivé magnésien du bromo-1 naphthalène qui conduit au dérivé cherché avec un bon rendement.

D'autre part nous avons étudié la réduction des (naphtyl-1) - 2 éthanamides, substitués sur l'azote, par l'hydruure de lithium et d'aluminium.

2.2 - A PARTIR DU CHLORURE DE (NAPHTYL-1) - 2 ETHANOIQUE : Procédé B

2.2.1 - Tableau synotique :



2.2.2 - Bibliographie :

Nous avons préféré préparer le (naphtyl-1) - 2 éthanoïque, à partir du (naphtyl-1) - 2 éthane nitrile car ce dernier constituait une matière première importante des synthèses ultérieures.

Néanmoins nous avons essayé d'obtenir le (naphtyl-1) - 2 éthanoïque par condensation directe du naphthalène et de l'acide monochloracétique au reflux du naphthalène avec de l'oxyde ferreux ou ferrique comme catalyseur (96, 97, 124). Malgré nos essais renouvelés, il nous a été impossible d'atteindre le rendement de 60 % cité par les derniers auteurs qui effectuent leur synthèse sur de petites quantités (quelques grammes), par contre nos rendements s'accordent avec celui cité par les premiers, soit 25 à 35 % à partir de l'acide monochloracétique.

De plus cette technique a le désavantage de donner énormément de goudrons que l'on doit épuiser à l'eau afin d'extraire le produit cherché ou traiter en milieu neutre par du chlorure de calcium afin de précipiter le sel de calcium de l'acide désiré (98). Si la deuxième solution a l'avantage de donner, après acidification, un produit brut utilisable dans les synthèses ultérieures, la première, bien que nécessitant une extraction liquide-liquide à 80° en continu, donne un produit d'une qualité supérieure.

Ayant définitivement abandonné cette voie de synthèse, nous avons préparé l' α -chlorométhyl-naphtalène, soit selon la méthode citée par VOGEL (99) en employant de l'acide chlorhydrique en solution, soit en utilisant l'acide chlorhydrique gazeux.

La suite de la synthèse aboutissant aux amides du (naphtyl-1) - 2 éthanoïque s'est déroulée selon des méthodes classiques. (Tableau N°3).

La réduction des amides en amines requiert des conditions énergiques : hydrogénation catalytique sous pression à chaud ou hydrogénation par le sodium et l'alcool.

Or on sait que le noyau naphtalène est sensible à l'hydrogénation, par exemple : la réduction du (naphtyl-1) - 2 éthanoate d'éthyle par le sodium et l'alcool conduit soit à un dérivé (tétra hydro naphtyl-1) - 2 éthanol, soit à un dérivé (dihydro naphtyl-1) - 2 éthanol, (125).

Le noyau naphtyle semble être réduit plus facilement que l'ester car, par saponification de l'ester non réduit par cette technique, on obtient un acide fondant à 131° qui n'est pas l'acide naphtyl acétique, son mélange avec ce dernier fondant à 120°.

Nous avons dû avoir recours à une méthode plus sélective : c'est à-dire la réduction des amides en amines par l'hydrure de lithium et d'aluminium.

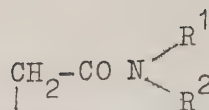
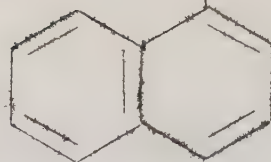
Réduction des amides :

FIEDMAN (101) a observé que dans certaines conditions l'hydrure double de lithium et d'aluminium pouvait réduire les nitriles et les amides en aldéhydes, quoique le produit normal de réduction soit l'amine. En effet certains amides à caractère aromatique ou à substituants volumineux peuvent être réduits en aldéhydes ou en alcools correspondant à la réduction des aldéhydes.

Pour les amides N-di-substitués les substituants ont une influence décisive sur l'orientation de la réduction.

La nature du solvant, l'ordre d'addition, les concentrations des réactifs, la température, déterminent en plus le sens de la réaction.

T A B L E A U - n° 3



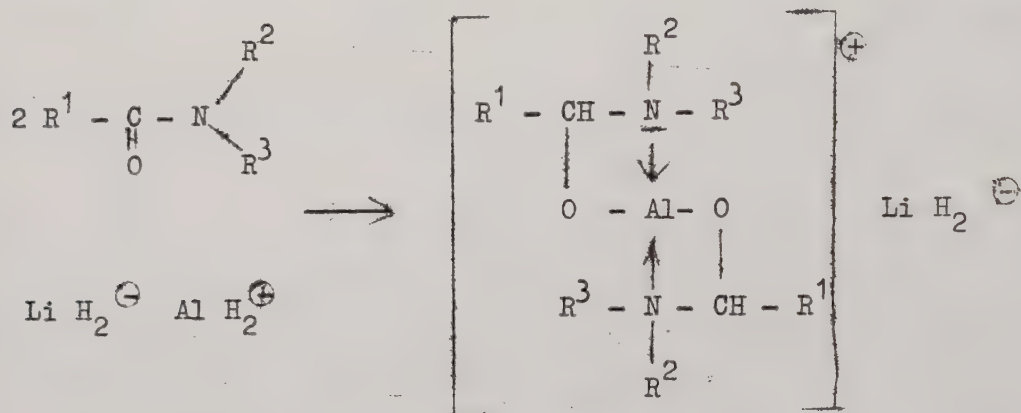
N °	$\text{N} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$	Formule brute	ANALYSE	
			Calc. %	tr. %
1	$\text{N} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{H} \end{matrix}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$	Pas donné à l'analyse	
2	$\text{N} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$	N 7,04 C 78,39 H 6,53	7,07 78,40 6,75
3	$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$	C 78,87 H 7,04 N 6,58	78,28 7,13 6,53
4	$\text{N} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$	C 78,87 H 7,04 N 6,58	78,99 7,97 6,53
5	$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$	C 79,67 H 7,88 N 5,81	79,02 7,97 5,62
6	$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{matrix} \text{O}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	C 75,30 H 6,67 N 5,49	75,39 6,70 5,56
7	$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{matrix} \text{OH}_2$	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$	Pas donné à l'analyse	
8	$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{matrix}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$		

T A B L E A U n° 3

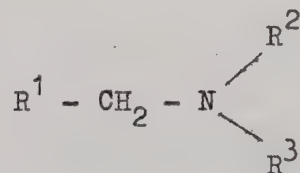
Solvant de cristallisation	F.	RDT %	Réf. lit.
alcool- eau	180° lit.180°-1	65	
id.	146°-7°	34	
id.	62°-63°	31	113
id.	146°	47	
id.	71°-72°	61	
id.	116°-17°	63	113
id.	Eb.0,6 180°-190°	38	113
id.	Eb.0,25 183°		113

Mécanisme de réduction des amides :

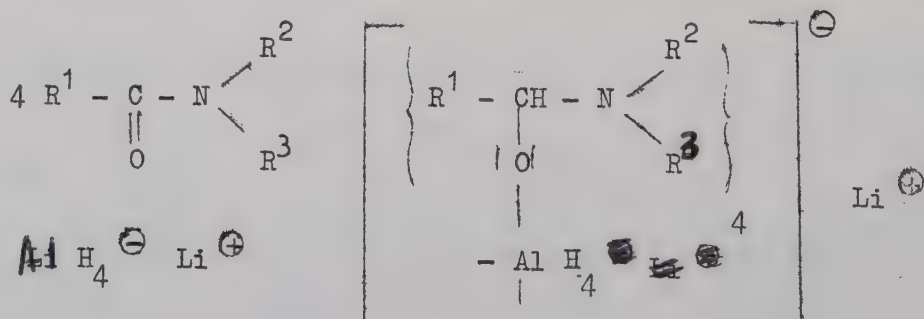
Si l'ion AlH_2^+ attaque deux molécules d'amide on a la formation du complexe :



dont l'hydrolyse conduit à l'amine :



La réaction utilise donc 0,5 mole d'hydrure de lithium et d'aluminium par mole d'amide (102, 103, 104). Mais elle demande 0,25 mole d'hydrure supplémentaire par atome d'hydrogène actif. Si l'ion AlH_4^- attaque 4 molécules d'amide on aurait la formation du complexe :

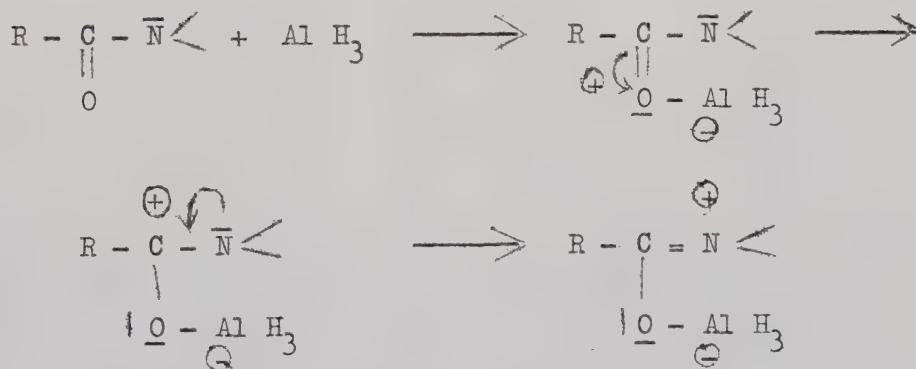


dont l'hydrolyse conduirait à un amino-alcool instable qui se transformerait par transposition intra moléculaire en aldéhyde plus amine :



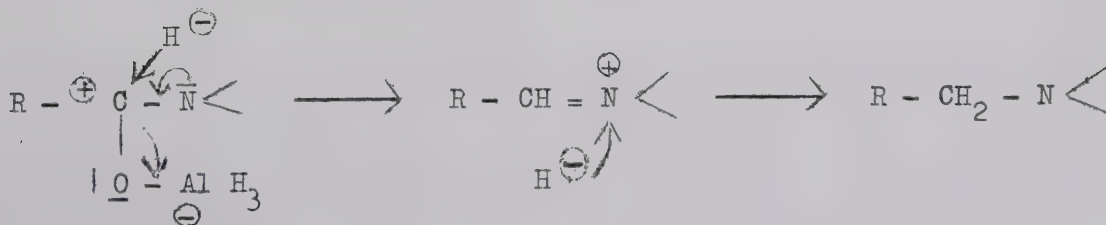
La réaction utilise donc 0,25 mole d'hydrure par mole d'amide. Davantage d'hydrure conduit à la réduction de l'aldéhyde en alcool, il faut donc admettre dans ce cas que l'aldéhyde est présent dans le milieu réactionnel avant l'hydrolyse.

C'est pourquoi GAYLORD a proposé les mécanismes suivants : (106, 105).

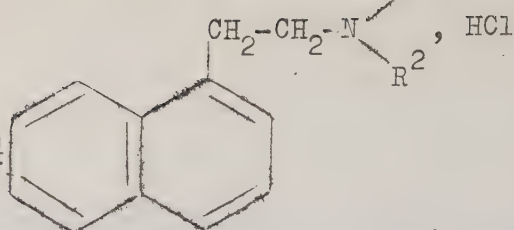


H⁺ attaquant alors cette molécule conduit à deux voies suivant la tendance de l'azote à céder son doublet.

- Réduction en amine :



T A B L E A U - N°4



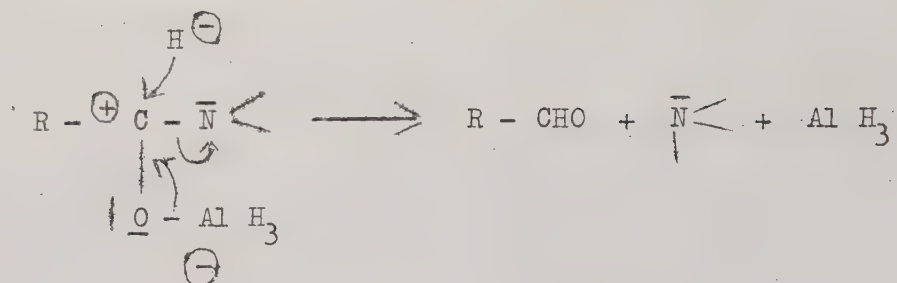
N°		Formule brute	A N A L Y S E	
			calc. %	tr. %
9		C ₁₂ H ₁₄ ^{CIN}	Pas donné à l'analyse	
10		C ₁₃ H ₁₆ ^{CIN}	H 7,22 C 70,43 N 6,22	7,18 70,28 6,21
11		C ₂₅ H ₂₆ ^{CIN}	C 79,89 H 6,92 N 3,73	80,12 7,02 3,44
12		C ₁₄ H ₁₈ ^{CIN}	C 71,34 H 7,64 N 5,95	71,15 7,48 5,88
13		C ₁₆ H ₂₂ ^{CIN}	C 72,86 H 8,35 N 5,31	72,77 8,20
14		C ₁₅ H ₂₀ ^{CIN}	C 72,14 H 8,02 H 5,61	72,11 8,20 5,61
15		C ₁₆ H ₂₀ ^{CIN}	C 73,42 H 7,65 N 5,35	73,30 7,48 5,26
16		C ₁₆ H ₂₀ ^{CINO}	C 69,19 H 7,21 N 5,05	69,04 7,36 5,29
17		C ₁₇ H ₂₂ ^{CIN}	C 74,05 H 7,99 N 5,08	73,53 7,25 5,03

* Papier Whatmann n°1 imprégné de phosphate acide de potassium solvant d'en-
trainement : butanol normal saturé d'eau. Révélateur : ninhydrine ou réac-
tif de L. J. (1950)

T A B L E A U - N°4

Solvant de cristallisation	F .	<u>Rdt % Prod. rec.</u>		Lf.*	Réf.lit.
		Proc A	Proc B		
Alcool -éther	245°C lit.245°C		34	0,358	191
id.	170°C lit.164-5°	54	22	0,417	192
id.	158°C	sous produit. 10		0,753	
id.	213°C		62	0,434	
id.	163°C lit.160-1°		39	0,565	192
id.	180°C	42		0,500	
id.	206°C	20		0,536	
id.	217°C	27	21	0,652	
id.	258°C	49	46	0,622	

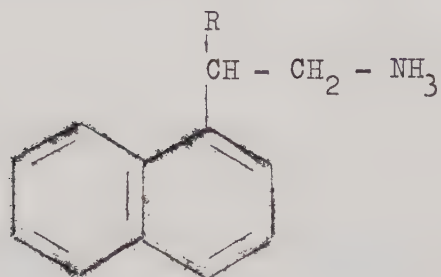
- Réduction en aldéhyde :



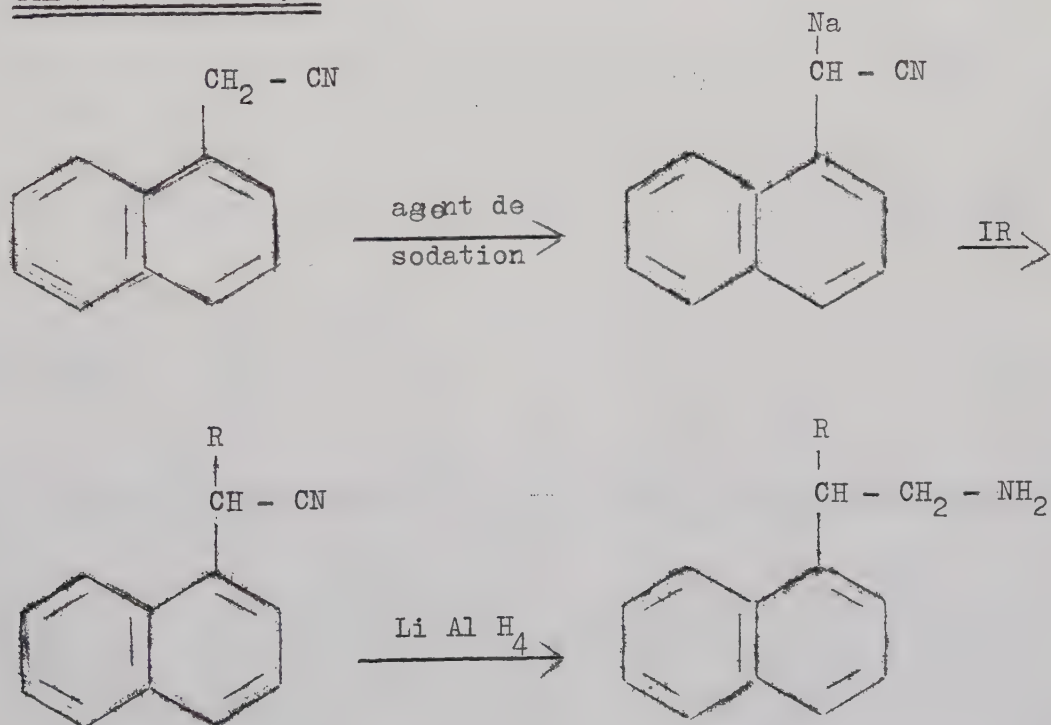
La structure des substituants de l'amide a donc une influence certaine sur le sens de la réaction.

3 - ($\pm$) ALCOYL-2 (NAPHTYL-1) - 2 ETHYLAMINES

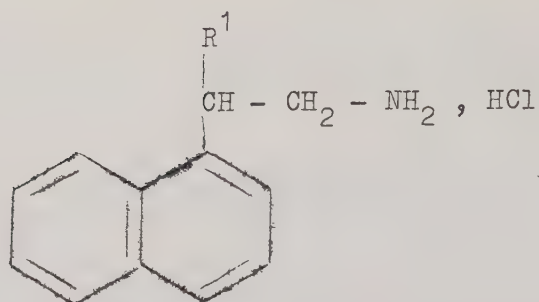
T A B L E A U - N° 5

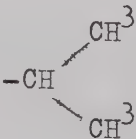
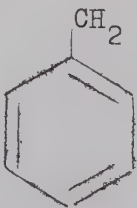


3.1 - TABLEAU SYNOPTIQUE :



T A B L E A U - N° 5



N°	R ¹	Formule	ANALYSE	
			Calc. %	Tr. %
18	-CH ₃	C ₁₃ H ₁₆ CIN	C 70,43 H 7,22 N 6,32	70,34 7,33 6,15
19	-CH ₂ -CH ₃	C ₁₄ H ₁₈ CIN	C 71,34 H 7,64 N 5,95	70,70 7,68 5,81
20		C ₁₅ H ₂₀ CIN	C 72,15 H 8,02 N 5,61	72,05 8,08 5,59
21		C ₁₉ H ₂₀ CIN	C 76,64 H 6,74 N 4,71	76,01 6,70 4,75

* Voir tableau n° 4.

T A B L E A U - N° 5

Solvant de cristallisation	F Sel HCl	Rat %		Rf . ²	Réf. Lit.
		Amine libre	Sel HCl		
Alcool à 95°	268°C	91,6°	55	0,382	
Alcool à 95° Ether normal	181- 82°C	90,5	40	0,462	
Alcool absolu Ether isopro.	202-203°C	86	56	0,503	
Alcool absolu Ether isopro.	174-176°C	94	54	0,708	

3.2 - BIBLIOGRAPHIE :

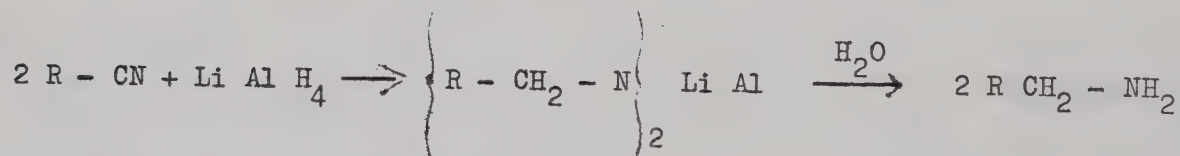
Ces amines ont été obtenues en réduisant des nitriles correspondants par l'hydrure double de lithium et d'aluminium.

La préparation des nitriles a fait l'objet d'une étude complète (114). Néanmoins ces auteurs n'employaient que l'amidure de sodium comme agent de sodation du méthylène. Il nous a paru nécessaire d'essayer d'une part le sodium en poudre dans l'éther, d'autre part l'éthylate de sodium dans l'éther. Les rendements obtenus ont toujours été inférieurs à ceux de la littérature.

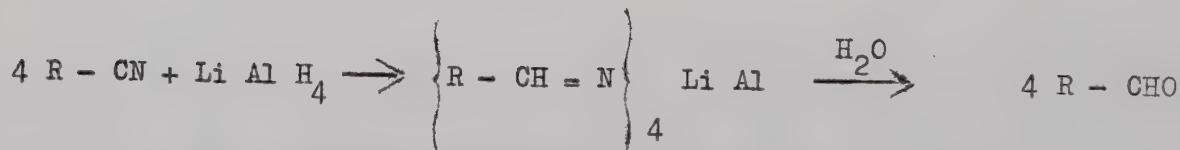
La réduction des nitriles par l'hydrure double de lithium et d'aluminium au sein de l'éther anhydre conduit normalement aux amines ou aldéhydes correspondants, suivant le choix des conditions de réaction.

Les deux réactions peuvent s'expliquer par les équations :

- réduction en amines :



- réduction en aldéhydes :

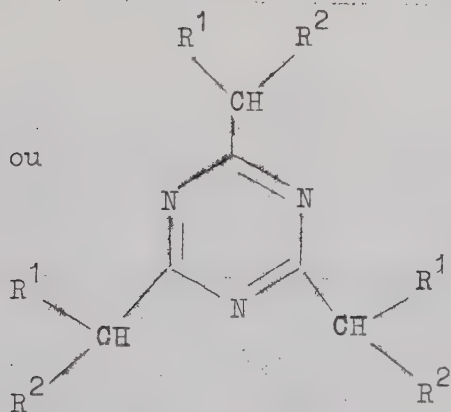
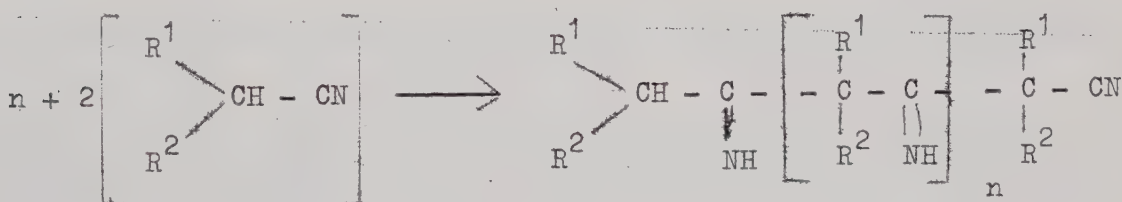


La deuxième réaction étant favorisée par un excès de nitrile, elle aura lieu dans le cas d'une addition inverse des réactifs.

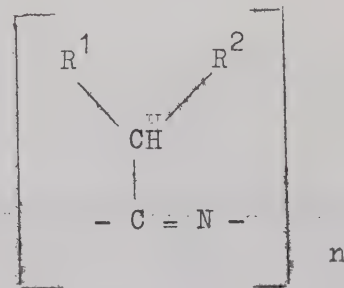
Dans nos conditions de réaction nous avons observé une réduction quantitative en amine.

Notons qu'il était intéressant de vérifier l'action de l'hydrure double de lithium et d'aluminium sur les (naphtyl-1) acétonitriles, car sur le (quinolényl-4) acétonitrile, on obtient seulement des traces d'amines (115) et sur l'(indoyl-3) acétonitrile (isostère du (naphtyl-1) acétonitrile) le rendement en tryptamine n'est pas précisé (116, 117).

D'autre part l'hydrure double de lithium et d'aluminium peut conduire à des polymérisations dans le cas des nitriles possédant des hydrogènes mobiles ; en particulier en présence d'alcool. On peut obtenir les produits suivants :

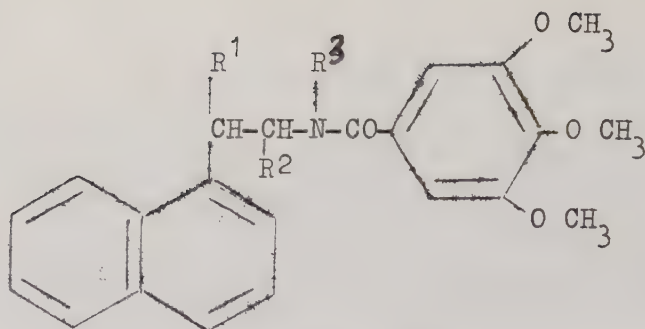


ou



Nous avons observé une fois ce phénomène où nous avons obtenu une résine indistillable : aucune fraction avant 200° sous 1 mm.

T A B L E A U - N° 6



N°	R ¹	R ²	R ³	Formule brute	A N A L Y S E	
					calc. %	Tr. %
22	H	H	CH ₃	C ₂₃ H ₂₅ NO ₄	C 72,83 H 6,60 N 3,70	72,92 6,64 3,75
23	CH ₃	H	H	C ₂₉ H ₂₅ NO ₄	C 72,82 H 6,60 N 3,69	72,67 6,64 3,69
24	C ₂ H ₅	H	H	C ₂₄ H ₂₇ NO ₄	C 73,28 H 6,87 N 3,56	73,15 6,85 3,59
25	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	C ₂₉ H ₂₉ NO ₄	C 76,48 H 6,37 N 3,08	75,82 6,60 3,06

T A B L E A U - N° 6

Solvant de cristallisation	F .	Rdt % Produit recrist	Réf. lit.
éther de pétrole benzène	99.100°C	39,4	
alcool à 95° éther pétrole	142°C	33	
"	100°C	18,4	
"	118°C	24,4	

4- TRIMETHOXY - 3', 4', 5' BENZAMIDE DES ($\pm$)(NAPHTYL-1) - 2 ETHYLAMINES

ou

.($\pm$) ALCOYL-2 (NAPHTYL-1) - 2 N (TRIMETHOXY - 3', 4', 5' BENZOYL) ETHYLAMINES

T A B L E A U - N° 6

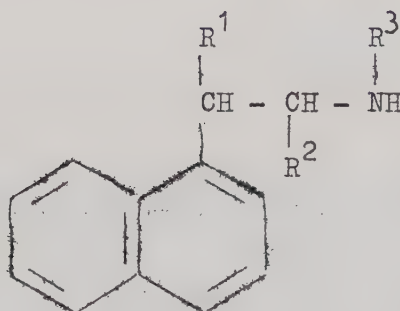
Le radical triméthoxy-phényle confère à certaines molécules comme la réserpine, la mescaline, un caractère neurotrope. Le radical triméthoxy-benzoyl est aussi présent dans les molécules actives sur le système nerveux central.

C'est pourquoi nous avons pensé préparer des amides résultant de la conjugaison du chlorure de l'acide triméthylgallique, et des différents (naphtyl-1) - 2 éthylamines.

En fait ces composés se sont révélés extrêmement peu solubles dans l'eau et donc difficiles à essayer sur les animaux.

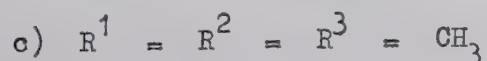
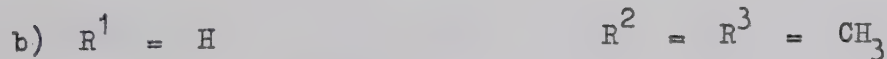
5 - (NAPHTYL-1) - 2 ETHYLAMINES DI ou TRI SUBSTITUÉES DU TYPE

T A B L E A U - N° 7

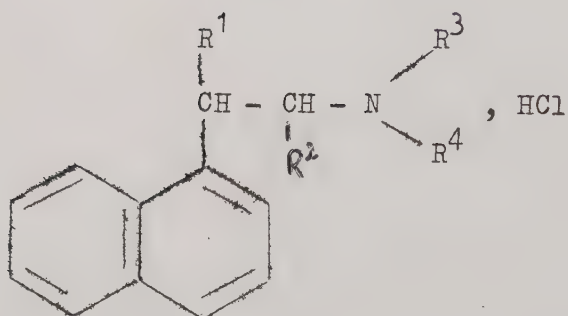


Nous avons synthétisé des amines di ou tri substituées seulement dans les cas où R^1 , R^2 ou R^3 sont des hydrogènes ou des radicaux méthyle.

Toutefois, comme nous désirions que R^3 soit toujours un radical méthyle pour nos synthèses ultérieures, nous avons préparé les amines suivantes :



T A B L E A U - N° 7



N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Sel	FORMULE BRUTE
26	CH ₃	H	CH ₃	H	HCL	C ₁₄ H ₁₈ CIN
27	H	CH ₃	CH ₃	H	HCL	C ₁₄ H ₁₈ CIN
28	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	HCL	C ₁₅ H ₂₀ CIN

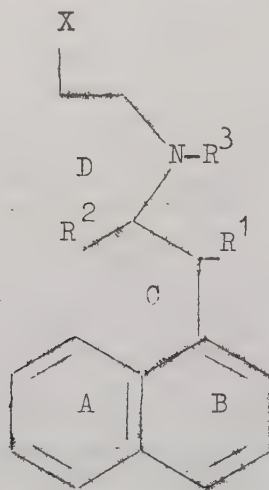
* Voir tableau n°4.

T A B L E A U - N° 7

A N A L Y S E		Solvant	F.	Rdt %	Rf .*
Calc. %	Tr. %				
C 74,34 H 7,64 N 5,94	71,47 7,57 5,78	alcool- absolu. Benzène	260°	59	0,812
C 71,34 H 7,64 N 5,94	71,57 7,57 5,92	méthyl éthyl cétone éther pétrole	140°	57	0,574
C 72,14 H 8,02 N 5,61	72,12 7,95 5,67	acétone anhydr. ét.normal	205°	6,4	0,705

5.1 - BIBLIOGRAPHIE

Nous avons dit dans notre introduction que pratiquement toute activité psychique disparaît dans tous les stéréo-isomères du diéthylamide de l'acide D (+) lysergique, c'est-à-dire que toute modification de la disposition spatiale des atomes du L.S.D.25 entraîne une disparition de l'activité. Il paraissait donc intéressant d'étudier l'activité des différents produits obtenus en faisant varier R^1 et R^2 dans les dérivés du type :



X représente un reste ester ou amine.

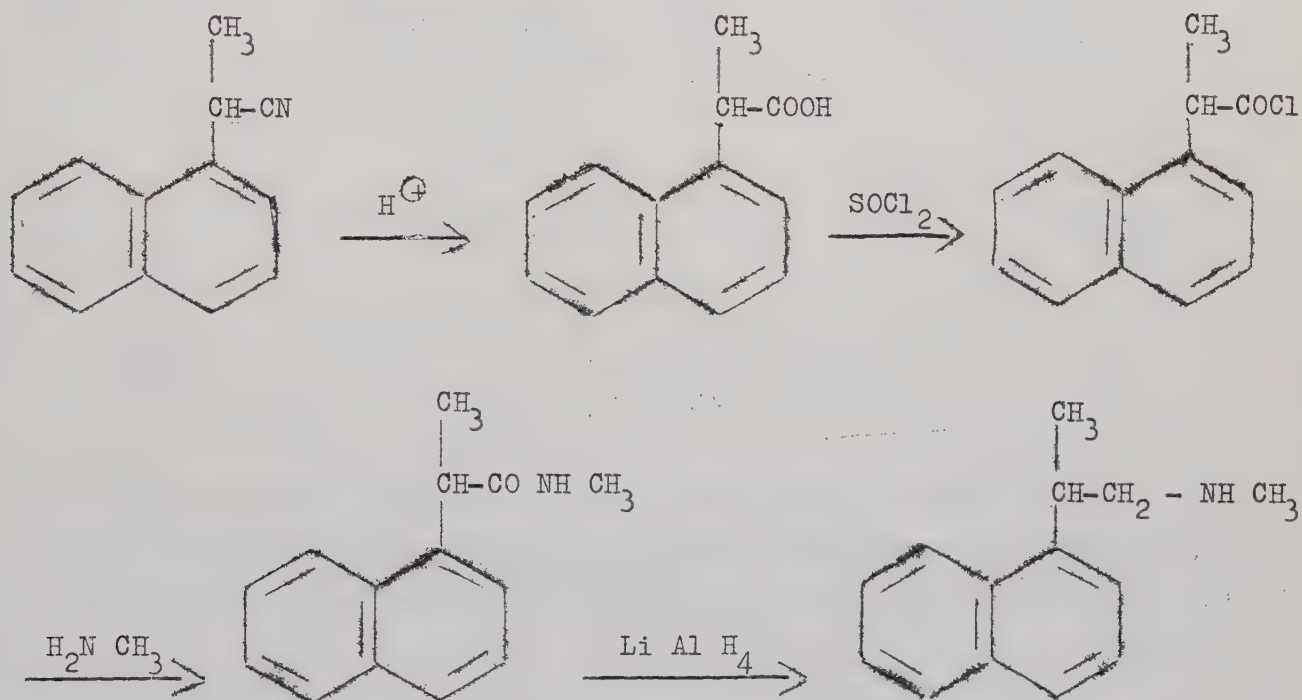
qui représentent ainsi des analogues à cycles C et D ouverts de l'acide lysergique.

Toutes ces amines présentent au moins un carbone asymétrique, malheureusement nous n'avons pas eu le temps d'effectuer la séparation des différents isomères optiques.

5.2 - (±) METHYL-2 (NAPHTYL-1) - 2 N METHYLETHYLAMINE

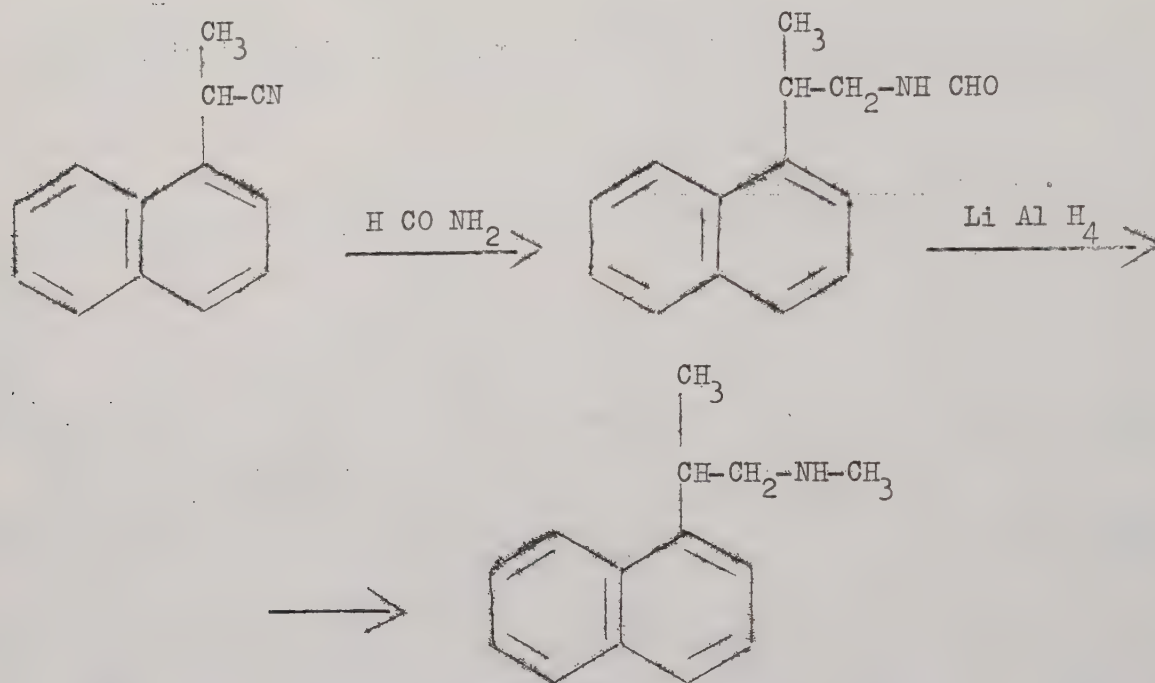
Cette amine a été obtenue par réduction du méthyl-2 (naphtyl-1)
- 2 N méthylacétamide à l'aide de l'hydrure de lithium et d'aluminium.

5.2.1 - Tableau synoptique :



Cette voie qui n'est composée que d'étapes classiques permet
d'accéder facilement au produit désiré.

Néanmoins à partir du (naphtyl-1) - 2 propane nitrile nous aurions pu envisager la synthèse suivante :



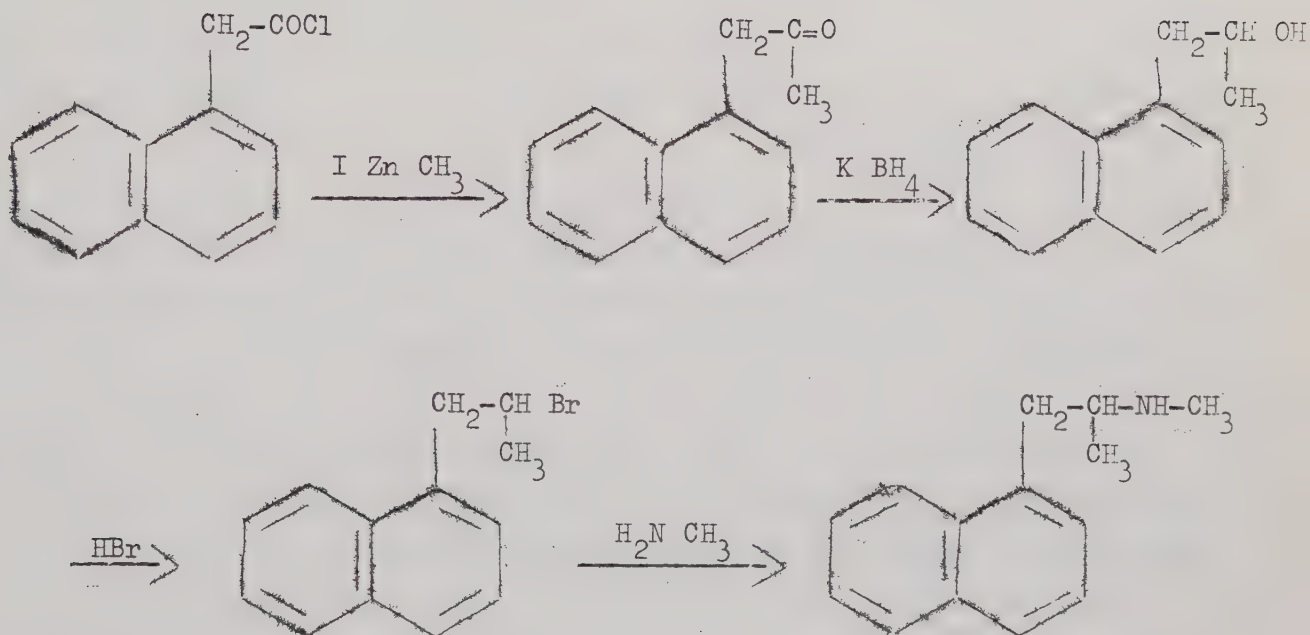
car M. SEKIYA (118) en 1950 a montré que l'hydrogénation des nitriles en présence d'amides ou d'esters formiques à haute température, sous pression et en présence de nickel comme catalyseur conduit à des amines primaires formylées.

Comme l'ont montré BORY et MENTZER (126) il est possible de réduire avec un bon rendement les amines formylées en amines N méthylées.

5.3 - (±) METHYLAMINO-2 (NAPHTYL-1) - 1 PROPANE :

Cette amine a été obtenue par condensation du bromo-2 (naphtyl-1) - 1 propane avec la méthylamine.

5.3.1 - Tableau synoptique :



La voie de synthèse permet d'accéder au produit désiré avec des rendements entre chaque étape qui sont acceptables.

5.3.2 - Bibliographie :

La (naphtyl-1) - 1 propanone aurait pu être préparée par action directe de la chloracétone sur le naphthalène en présence de chlorure d'aluminium, puis traitée selon la méthode de Leukart nous aurait donné l'amine souhaitée. En fait nous n'avons fait aucun essai dans cette voie car le rendement en amino-2 phényl-1 propane préparé selon ce schéma n'est que de 3 % à partir du benzène (127).

Par analogie avec la préparation de la phényl-propanone-2, on aurait pu faire réagir le magnésien de l' α chlorométhyl naphthalène sur le chlorure d'acétyl (128) ou le magnésien de l' α bromo naphthalène sur la chloracétone (129). Mais dans les deux cas les rendements sont peu élevés. Par contre l'action du diméthyl cadmium sur le chlorure d'acide aurait dû nous conduire au produit cherché (131). En fait nous n'avons jamais eu un rendement supérieur à 20 %.

Le (naphthyl-1) - 2 propanol-2 aurait pu être préparé par action du bromure de (naphthyl-1) magnésien sur l'oxyde de propylène (132) par analogie avec la préparation du phényl-1 propanol-2.

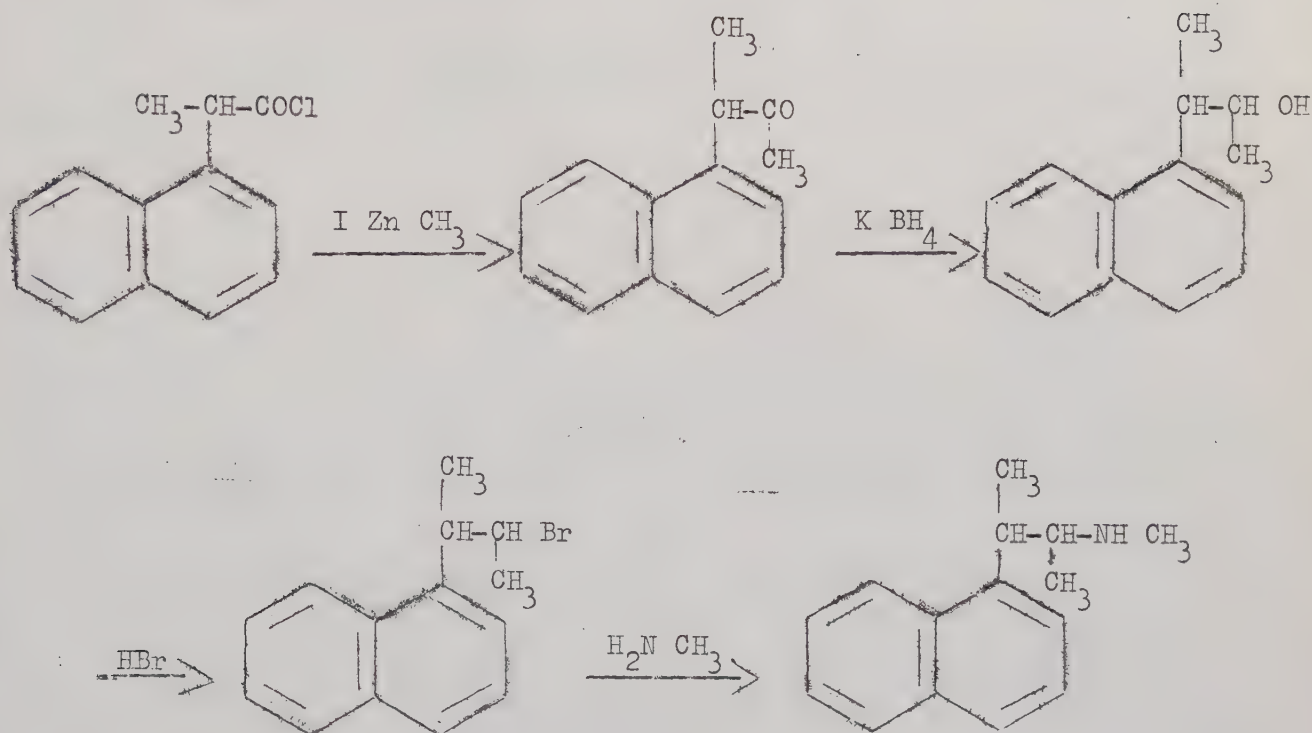
Enfin il nous a paru plus simple de réduire la (naphthyl-1) - 1 propanone-2 par le borohydrure de potassium dans le méthanol plutôt que par l'isopropylate (133) ou l'hydrure double de lithium et d'aluminium.

Dans la dernière étape on pouvait craindre une débromhydratation importante, en fait on constate qu'il se forme de la bis (naphthyl-1) - 1 propyl-2 méthylamine. Il est difficile de séparer les deux amines obtenues par cristallisation de leurs chlorhydrates et on a intérêt à opérer une distillation, puis à purifier l'amine obtenue sous forme de sel (chlorhydrate).

5.4 - ($\pm$) METHYL AMINO - 3 (NAPHTYL-1) - 2 BUTANE :

Cette amine a été obtenue par condensation du bromo-3 (naphthyl-1) - 2 butane avec la méthylamine.

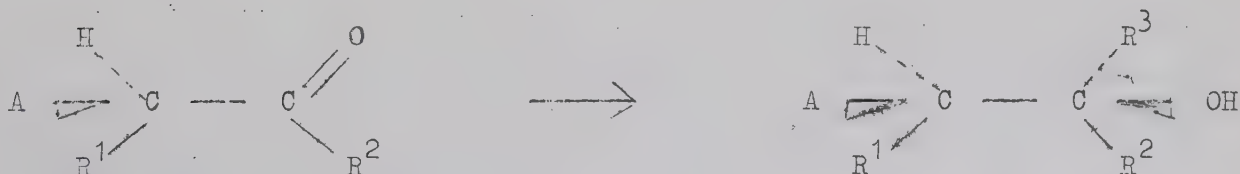
5.4.1 - Tableau synoptique :



5.4.2 - Bibliographie :

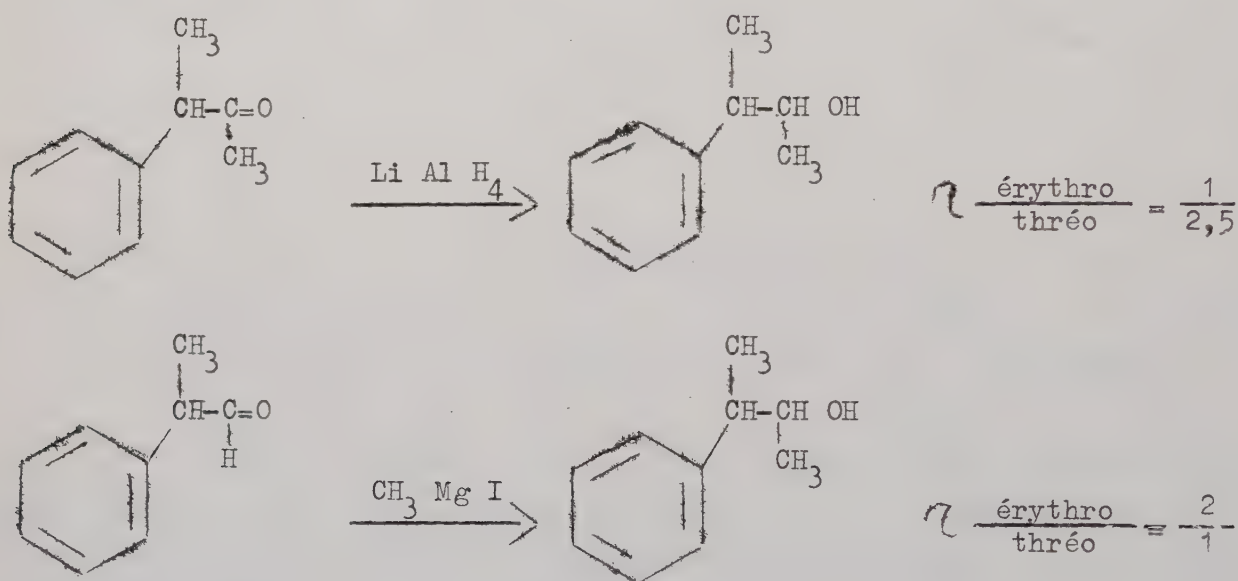
Tous ces corps ont été isolés sous forme racémique, mais, remarquons qu'à partir de l'alcool, ces composés possèdent deux carbones asymétriques vicinaux donc deux diastéréoisomères dits "thréo et érythro". Or D.J. CRAM et F.A.A. ELHAFEZ (137) ont donné une règle :

Dans les réactions non catalytiques du type :



($R^1 > A > H$ au point de vue de l'encombrement) le diastéréoisomère obtenu en majeure partie, se forme par approche du groupe additionnel du côté le moins encombré de la double liaison $C=O$ quand la conformation rotationnelle de la liaison $-C-C-$ est telle que celle-là est flanquée des deux plus petits groupes attachés au centre d'asymétrie (règle de l'induction asymétrique).

Ainsi :



Dans le premier cas la forme "thréo" prédomine alors que c'est l'inverse dans le second cas.

Dans notre cas, la réduction de la cétone par le borohydrure de potassium devrait nous conduire en majeure partie au dérivé thréo. Par contre la forme érythro serait prépondérante pour le bromure (inversion de configuration) et la forme thréo prépondérante pour l'amine (nouvelle inversion de configuration).

Le cas du phényl-3 butanol-2 a été tout particulièrement étudié.

En chromatographie en phase gazeuse il est possible de séparer les isomères thréo et érythro.

Y. GAULT et H. FELKIN (167) ont montré que, dans le cas du phényl -3 butanol-2 l'isomère érythro est le plus retenu. L'ordre d'élu-tion thréo puis érythro est lié à l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'OH et le groupement phényle, ce qui signifie que le rapport des populations $\frac{\text{molécules chélatées}}{\text{molécules libres}}$ est toujours plus im-portant chez le composé thréo que chez l'isomère érythro correspondant.

Nous avons observé dans notre cas que le rapport :

$$\frac{\text{surface du pic 1}}{\text{surface du pic 2}} = \frac{100}{11,6}$$

Ce qui nous amène à conclure que nous avons préparé avec une grande sélectivité l'isomère thréo.

De même en infrarouge il est possible de distinguer les deux isomères par le rapport :

$$\frac{\epsilon \nu_{\text{OH libres}}}{\epsilon \nu_{\text{OH liés}}}$$

qui est plus grand dans le cas de l'isomère érythro (168).

Dans notre cas et bien que nous ayons fait le spectre du mé-lange thréo + érythro nous observons :

O-H libres 3660 cm^{-1}

O-H liés 3590 cm^{-1}

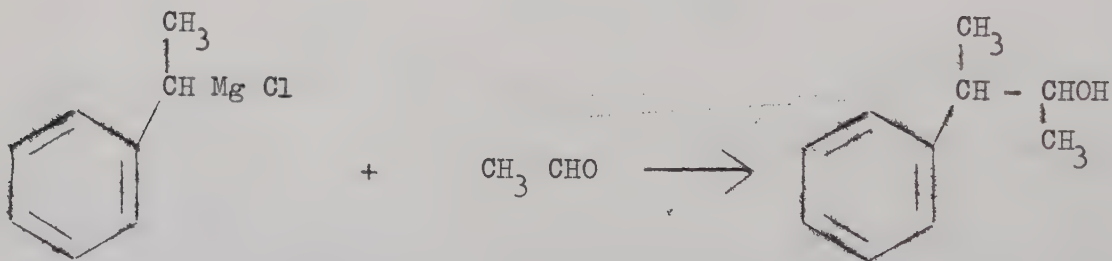
$$\frac{\left\{ \begin{array}{l} \text{à } 3660 \text{ cm}^{-1} \\ \text{à } 3590 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right.}{\left\{ \begin{array}{l} \text{à } 3660 \text{ cm}^{-1} \\ \text{à } 3590 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right.} = 35 \%$$

ce qui confirme le résultat trouvé par chromatographie en phase gazeuse.

La stéréoisomérisie influe sur la fragmentation en spectrométrie de masse mais dans ce cas les rapports sont faibles et il faut disposer de chacun des isomères à l'état pur pour pouvoir les différencier (169).

Comme dans la synthèse précédente la cétone a été obtenue avec un meilleur rendement par action de l'organozincique sur le chlorure d'acide que par action de l'organocadmien sur le même produit.

L'alcool aurait pu être préparé directement par action du magnésien du chloro-1 (naphtyl-1) - 1 éthane sur l'éthanal par analogie avec la réaction :



mais les rendements en alcool sont faibles (35 % au maximum) par contre les auteurs ont noté que dans le mélange le stéréo-isomère érythro prédomine (170).

Le rendement de la condensation entre le dérivé bromé et la méthylamine est dans ce cas très faible.

La chromatographie en phase gazeuse du dérivé bromé et de l'amine ne nous a pas conduit au résultat espéré : ces deux produits se dégradent et les chromatogrammes obtenus ne sont plus significatifs.

6 - ACTION PHARMACODYNAMIQUE DES AMINES PREPAREES

a) Amines du tableau n°4.

Les amines n°9, 10, 12, 13, 14, 15, 17 ne modifient que légèrement le comportement spontané de la souris aux doses moyennes (5 à 20 mg/kg ip). On note pour ces doses une augmentation de l'excitabilité.

Les souris ayant reçu l'amine n°14 à la dose de 50 mg/kg ip manifestent un comportement d'exploration et mordent les barreaux de la cage.

Les amines n°13 (40 mg/kg ip chez le rat) et n°17 (50 mg/kg ip chez le rat) potentialisent l' action analgésique de la morphine.

L'amine n°16 présente une intense action sédatrice dont la durée et l'intensité sont proportionnelles à la dose ; de plus elle allonge la durée de la narcose due au Nembutal, inhibe les convulsions induites par le Cardiazol et antagonise l'excitation provoquée par la mescaline et la caféine. A la dose de 30 mg/kg chez le lapin, elle fait apparaître sur l'électroencéphalogramme un tracé typique de repos avec des ondes lentes et macro voltées ainsi qu'une diminution des réactions aux stimuli lumineux et aux chocs vibro-acoustiques ; de plus les doses de 30 à 40 mg/kg provoquent chez le lapin une hypothermie respectivement de 6/10 et 8/10°C, 20 à 30 minutes après l'injection et pendant 1 h 30' environ.

Toutes ces substances sont hypotensives. Elles provoquent une augmentation du rythme respiratoire accompagnée d'une diminution de l'amplitude.

b) Amines du tableau n° 5.

Chez la souris les amines n° 18, 19, 20 sont des excitants même à très faible dose (1 à 2 mg/kp ip).

L'amine n° 21 ne provoque des faibles convulsions qu'à partir de 100 mg/kp ip.

Ces amines ne possèdent pas d'action importante sur la narcose, mais potentialisent l'action due au cardiazol. Elles semblent être sans action sur l'analgésie induite par la morphine.

Ce sont des hypotenseurs.

Seule l'amine n° 20 est sans action notable sur la respiration, l'injection croissante d'amines n° 18, 19, 21 augmente le rythme respiratoire.

c) Amines du tableau n° 7.

L'amine n° 26 provoque chez la souris (20 à 40 mg/kp ip) une phase d'excitation suivie d'une phase de dépression. Elle allonge la narcose, elle intensifie et prolonge les effets dus au cardiazol.

L'amine n° 27 provoque chez la souris (20 à 40 mg/kp ip) une période d'hypoactivité durant laquelle l'animal est très excitable. Le L.S.D.25 antagonise son action. Elle potentialise l'action de la caféïne.

L'amine n° 28 a une action sédatrice.

Ces amines ne modifient pas la température rectale du lapin.

7 - PARTIE EXPERIMENTALE

7.1 - (NAPHTYL-1) - 2 ETHYLAMINES SUBSTITUEES SUR L'AZOTE.

7.1.1 - Procédé A - Tableau n° 4.

a) Bromo-1 naphtalène :

Préparé selon les données de "Practical Organic Chemistry" (89).

b) (Naphtyl-1) - 2 éthanol :

Obtenu en modifiant les techniques proposées par A.L.WILDS (91) et J.W. COOK et C.L. HEWET (92).

Le dérivé magnésien du bromo-1 naphtalène, est préparé dans l'éther. Ensuite on ajoute une quantité de benzène égal au volume d'éther. On refroidit le mélange entre -10° et 0° , en agitant violemment. On additionne l'oxyde d'éthylène en solution dans l'éther à -10° . La température du ballon est maintenue voisine de 0° . Après l'addition, on laisse revenir doucement à la température ambiante. Puis le magnésien est traité d'une façon classique. Nous avons remarqué qu'il était inutile d'évaporer les solvants puis de chauffer le mélange réactionnel à 100° pendant 30 minutes avant de décomposer le magnésien.

Rdt = 77 à 84 %

Eb₁ = 141° - 142°

F = 61°

Litt. Eb_{0,2} = 125° (93)

Litt. F = 61 - 62° (94)

c) Bromo-1 (naphtyl-1) - 2 éthane :

Préparé suivant la technique citée par M.S. NEWMAN (95) qui consiste à faire réagir l'acide bromhydrique à 60 % sur l'alcool. Cette technique simple donne de meilleurs rendements qu'en faisant réagir le phosphore et le brome sur l'alcool.

Rdt = 75 à 87 %

Eb_{1,3} = 137°

n_D²² = 1,636

Litt. Eb_{0,15} = ~~115°~~ (93)

d) (naphtyl-1) - 2 éthylamines substituées sur l'azote :

Le bromure (0,1 mole) et l'amine (0,3 mole) sont introduits dans un autoclave et chauffés 8 à 12 heures à 80-100° sans solvant. Après refroidissement, le mélange est versé lentement dans 100 cm³ d'une solution aqueuse contenant 0,4 mole d'acide chlorhydrique. Cette solution est lavée à l'éther puis alcalinisée par la soude. L'amine est extraite avec trois fois 50 cm³ d'éther. Les fractions étherées réunies sont lavées à l'eau, évaporées sous vide au bain-marie bouillant pour éliminer l'excès d'amine de départ. Le résidu est repris dans l'éther anhydre. Dans la solution étherée refroidie à 0°, on fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux. Le chlorhydrate d'amine qui précipite est recueilli puis purifié par cristallisation.

e) Corps synthétisés (tableau n° 4) :

N-méthyl (naphtyl-1) - 2 éthylamine

Ce dérivé a été préparé par une technique un peu différente du mode général : dans un autoclave on mélange 10,6 g de carbonate de sodium (0,1 mole), 30 cm³ de méthylamine en solution aqueuse à 33 % (0,3 mole), 50 cm³ de benzène et 23,5 g (0,1 mole) de bromo-1 (naphtyl-1) - 2 éthane. On porte le tout à 110° pendant 16 heures. Après refroidissement

la couche benzénique est décantée, la couche aqueuse traitée par deux fois 25 cm³ d'éther. Les extraits étherés et benzéniques sont réunis. Ether et benzène sont évaporés sous vide.

Le résidu peut être :

- soit traité par 50 cm³ d'éther anhydre ; de cette solution on précipite le chlorhydrate d'amine qui est purifié trois fois dans un mélange alcool absolu - éther isopropylique (1-1).

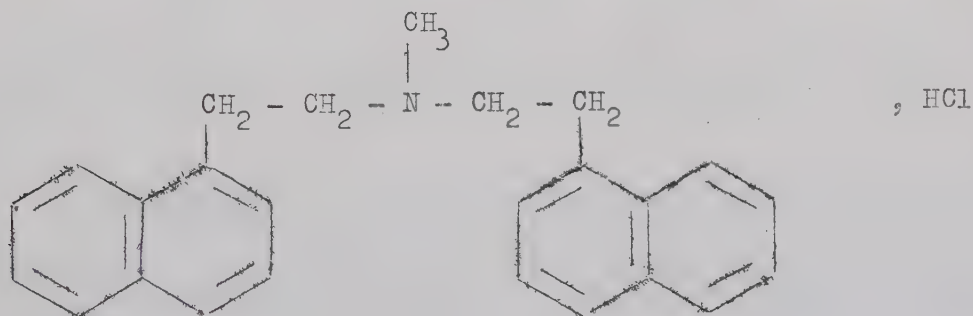
$$F = 150^{\circ}$$

Ce produit donne deux taches en chromatographie sur papier.

- soit distillé sous vide : après récupération du produit :

$$(8,75 \text{ g} \quad ; \quad Eb_{0,4} = 106-107^{\circ} \quad ; \quad n_D^{21} = 1,606)$$

on recueille une fraction (5,75 g ; $Eb_{0,4} = 225^{\circ}$) trop visqueuse pour que l'on prenne l'indice. Cette dernière fraction donne un chlorhydrate dont l'analyse correspond à la formule :



N- isopropyl (naphtyl-1) -2 éthylamine

N- diéthyl (naphtyl-1) -2 éthylamine

N (naphtyl-1) - 2 éthyl) pyrrolidine

N (naphtyl-1) - 2 éthyl) pipéridine

N (naphtyl-1) - 2 éthyl) morpholine

Dans le cas de ce dernier composé la réaction démarre seule et on peut chauffer à pression ordinaire.

7.1.2 - Procédé B - Tableau n°4.

a) α chlorométhylnaphtalène :

Selon les données de la littérature (99) (108).

b) (naphtyl-1) - 2 éthanenitrile (109).

c) (naphtyl-1) - 2 éthanoïque (110).

d) chlorure du (naphtyl-1) - 2 éthanoïque :

Par action directe du chlorure de thionyle sans solvant (III) sur l'acide.

Rdt = 63,5 %

Eb₁₇ = 178-180°

e) amides du (naphtyl-1) - 2 éthanoïque :

Ils résultent de l'action d'une molécule de chlorure d'acide sur trois molécules d'amine, en solution étherée ou benzénique anhydre, à 0°C.

La phase organique est lavée successivement avec une solution d'acide chlorhydrique normale, une solution de soude à 5 %, puis avec de l'eau. Le solvant est séché sur sulfate de soude et évaporé, le résidu est purifié par cristallisation ou distillation.

Corps synthétisés : Tableau 3

(naphtyl-1) - 2 éthanamide

N-méthyl (naphtyl-1) - 2 éthanamide

N-éthyl " "

N-diéthyl " "

N-diméthyl " "

Ces 4 derniers composés avaient été préparés par nous (112) avant qu'ils ne soient décrits dans la littérature (113).

f) (naphtyl-1) - 2 éthylamines substituées sur l'azote :

A une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium (0,015 mole) dans l'éther anhydre, on ajoute : soit 0,01 mole d'amide non substitué sur l'azote, soit 0,015 mole d'amide monosubstitué, soit 0,02 mole d'amide disubstitué, en solution dans 50 cm³ d'éther. Le reflux est maintenu pendant 1 heure après la fin de l'addition. 20 cm³ d'une solution de soude 10 N sont ajoutés goutte à goutte. La phase étherée est recueillie, l'isolement des amines à partir de cette phase étherée s'effectue comme dans le procédé décrit plus haut.

L'hydrure de lithium et d'aluminium est aussi un réactif analytique, toutes les fois nous avons observé la formation d'un complexe dont la couleur varie du jaune au vert suivant l'amide à réduire.

g) corps synthétisés : tableau n°4

(naphtyl-1) - 2 éthylamine :

Ce composé a été préparé aussi avec un rendement de 41 % en réduisant du (naphtyl-1) - 2 éthanenitrile par l'hydrure double de lithium et d'aluminium dans l'éther anhydre. Notons que le complexe formé est jaune-orangé, au début de sa décomposition par l'eau il devient mauve.

-N méthyl (naphtyl-1) - 2 éthylamine :

Le rendement par ce procédé est inférieur à celui obtenu précédemment. Au cours de la réaction nous avons perçu une odeur de formol : cette réaction parasite ne s'explique pas par les mécanismes proposés ci-dessus.

N-diméthyl (naphtyl-1) -2 éthylamine

N-diéthyl (naphtyl-1) - 2 éthylamine

N (naphtyl-1) - 2 éthyl morpholine

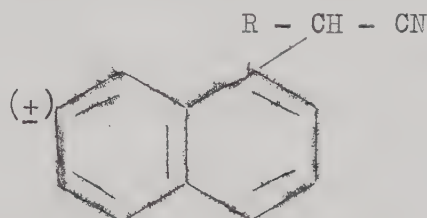
N (naphtyl-1) - 2 éthyl pipéridine

Dans le cas de ces deux derniers produits, les rendements sont comparables à ceux obtenus précédemment.

7.2 - ($\pm$) ALCOYL-2 (NAPHTYL-1) - 2 ETHYLAMINES : Tableau N°5

a) ($\pm$) (naphtyl-1) - 2 éthanenitrile substitué en 2.

Lorsque nous avons suivi la technique proposée par S. CASADIO (114) il faut remarquer que nous n'avons jamais obtenu le rendement donné par la littérature ; en effet S. CASADIO donne le rendement en produit brut avant distillation, outre les résidus indistillables, il reste toujours un peu du nitrile de départ dont il est difficile de se débarrasser. Cette précaution est pourtant nécessaire surtout si l'on veut obtenir le (naphtyl-1) - 2 propanoïque par hydrolyse du nitrile exempt totalement de (naphtyl-1) - 2 éthanoïque.



R	Eb trouvé	Eb litt	n ^{27°} Dtrouvé	n ^{40°} D litt	Rdt % trouvé produit pur	Technique suivie.
CH ₃	126 -128° 0,4-0,5mm	125 -127° 0,5mm	1,5995	1,5980	43,6	Na en poudre éther anhydre
					70	Na NH ₂ éther
CH ₃ CH ₂	143 -144° 0,8mm	126 -128° 0,5mm	1,5925	1,5893	25,6	Na en poudre éther anhydre
CH ₃ CH ₃ \ / CH	124 -128° 0,2mm	130 -132° 0,5mm	1,583	1,5789	41,8	Na en poudre éther anhydre
					59	Na NH ₂ éther.
C ₆ H ₅ CH ₂	180° /1,4 F brut=60	F = 76-77°			58	Na sc. dans éther anhydre

1) Technique en utilisant le sodium en poudre dans l'éther.

Le sodium en poudre (2,3 g : 0,1 atome-gramme) est préparé dans le xylène anhydre. Le xylène est ensuite remplacé par 150 cm³ d'éther anhydre. On ajoute 16,3 g (0,1 mole) de (naphtyl-1) - 2 éthanenitrile. On chauffe pendant une à deux heures sous agitation pour éliminer tout le sodium. On ajoute alors lentement 0,1 mole d'halogénure. On fait refluer pendant deux à trois heures. On laisse reposer une nuit à température ambiante. On filtre le sel de sodium obtenu, on lave la phase organique à l'eau, on distille sous vide.

2) Technique en utilisant l'éthylate de sodium dans l'éther.

On prépare tout d'abord 0,1 mole d'éthylate de sodium, on chasse l'alcool que l'on remplace par l'éther. On suit ensuite la même technique que ci-dessus.

3) Technique en utilisant l'amidure de sodium dans l'éther.

On verse 0,1 mole de (naphtyl-1) éthanenitrile dissous dans 50 cm³ d'éther anhydre, sur une suspension de 0,11 mole d'amidure de sodium dans 150 cm³ d'éther anhydre. La fin de la réaction est contrôlée par le dégagement d'ammoniac. On opère ensuite selon 1).

b) (±) (naphtyl-1) - 2 éthylamines monosubstituées en 2.

Tableau n°5.

Exemple de manipulation :

A une suspension de 9,12 g (0,24 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 250 cm³ d'éther anhydre, on ajoute en une heure trente minutes une solution de 36,2 g de (naphtyl-1) - 2 propionitrile (0,2 mole) dans 150 cm³ d'éther anhydre, sous agitation. On agite pendant deux heures.

après la fin de l'addition. On décompose le complexe vert (ils sont tous verts) obtenu, par 100 cm³ de soude à 20 %. La phase aqueuse alcaline est extraite par deux fois 150 cm³ d'éther. Les extraits étherés réunis sont lavés à l'eau, puis extraits par 200 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N, une partie du chlorhydrate de l'amine précipite ($F = 266^\circ$). Pour permettre les lavages il est dissous dans l'eau. Cette phase aqueuse est extraite par deux fois 50 cm³ d'éther^{et} alcalinisée. L'amine est extraite à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. Après filtration, l'éther est évaporé. Le résidu est constitué d'amine pure. En effet si l'on fait une solution de ce produit et que l'on fasse passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux, on récupère quantitativement le chlorhydrate et il ne reste rien dans l'éther.

Poids d'amine obtenu 38,85 g

Rdt = 91,6 % .

Toutes ces amines qui ont un carbone asymétrique ont été isolées sous leur forme racémique.

7.3 - (+) TRIMETHOXY-3', 4', 5' BENZAMIDE DES (+) (NAPHTYL-1) - 2 ETHYLAMINES.

T A B L E A U - n°6

Ces amides sont obtenus en condensant le chlorure de l'acide triméthyl-gallique (0,01 mole) avec l'amine correspondante (0,01 mole) au sein de la pyridine (30 à 40 cm³) à température ambiante. Après la fin de l'addition, la solution est abandonnée une heure à température ambiante puis diluée avec son volume d'eau. Le précipité formé au bout de vingt quatre heures est extrait à l'éther. La phase étherée est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique N, puis de soude N et finalement à l'eau. L'éther est évaporé. Le résidu est purifié par cristallisation dans un mélange alcool-eau.

7.4 - (±) (NAPHTYL-1) - 2 ETHYLAMINES DI OU TRI SUBSTITUEES.

7.4.1 - (±) méthyl-2 (naphtyl-1) - 2 N méthyl-éthylamine.

a) (±) méthyl-2 (naphtyl-1) - 2 éthanenitrile (114)

(voir page 83)

b) (±) méthyl-2 (naphtyl-1) - 2 éthanoïque (107)

Rdt = 43 %

F = 148°

Litt. Rdt_{Brut} = 90 %

Litt. F = 148-149° (éthanol)

c) (±) chlorure de l'acide précédent (113)

Rdt_{distillé} = 56,5 % Eb_{0,2} = 115° n_D²⁸ = 1,603

Litt. Rdt_{Brut} = 96 %

Litt. Eb_{0,1} = 122-124°

d) (±) N méthyl-amide de l'acide méthyl-2 (naphtyl-1)
-2 acétique.

24,5 g du chlorure précédent (0,112 mole) sont additionnés lentement à 150 cm³ d'une solution benzénique à 6 % de méthylamine (0,29 mole) refroidie à 0°. Les cristaux obtenus (14,2 g) sont filtrés et purifiés par cristallisation dans l'eau.

Rdt = 44 %

F = 136-137°

Analyse $C_{14}H_{15}NO$:

Calc. %	: C 78,87	H 7,04	N 6,58
Tr.	: C 78,94	H 6,94	N 6,55 .

e) (±) méthyl-2 (naphtyl-1) - 2 N méthyl-éthylamine

ou

N (naphtyl-1) - 2 propyl - méthylamine

ou

N méthyl (naphtyl-1) - 2 propylamine

ou

méthylamino-1 (naphtyl-1) - 2 propane

9,59 g (0,09 mole) d'amide sont additionnés par petites fractions à une suspension dans 300 cm³ d'éther anhydre, de 3,42 g (0,09 mole) d'hydruure de lithium et d'aluminium. Après 10 heures d'agitation à température ambiante le complexe est décomposé par 100 cm³ d'une solution de soude à 20 %. La phase éthérée est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. L'amine est précipitée sous forme de chlorhydrate : celui-ci cristallise dans un mélange alcool absolu benzène.

Rdt = 59 %

F = 260°

Analyse $C_{14}H_{18}ClN$:

Calc. %	: C 71,34	H 7,64	N 5,94
Tr.	: C 71,47	7,57	5,73 .

7.4.2. - (±) Méthylamino-2 (naphtyl-1)propane :

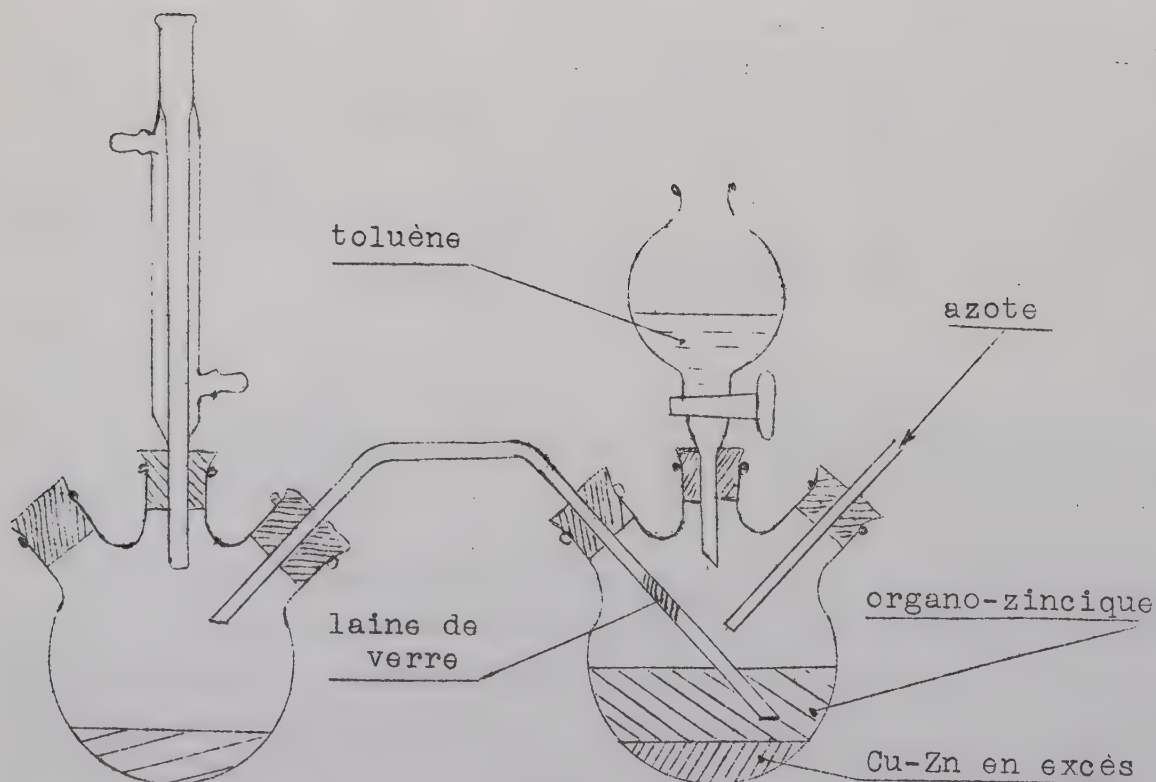
a) Chlorure de l'acide naphtylacétique :

(voir page 80)

b) (naphtyl-1) - 1 propanone-2 (134)

L'organozincique mixte est préparé à partir du couple zinc-cuivre et de l'iodure de méthyle. Le couple zinc-cuivre est obtenu à partir de trois parties d zinc pour une de cuivre par chauffage.

Dans un tricol de 500 cm³ 65,4 g de zinc (un atome gramme)



et 75 g de cuivre sont chauffés au bec bunsen jusqu'au moment où l'on obtient des petits modules gris. Après refroidissement on ajoute 71 g d'iodure de méthyle (0,5 mole), 15 g d'acétate d'éthyle ($\frac{1}{6}$ de mole) et 30 g de toluène anhydre. On chauffe pendant deux heures à 100° puis une heure à 110°. L'organozincique pourrait être alors distillé sous azote, avec beaucoup de précaution car c'est un composé très inflammable. Il est préférable de le recueillir par simple décantation dans un deuxième ballon tricol selon le schéma.

En fin de réaction on ajoute 30 g de toluène (poids égal au précédent). Après décantation le couple zinc-cuivre en excès est rincé par deux fois 20 g de toluène. Le mélange est amené à 0°. 47,3 g de chlorure d'acide (0,23 mole) sont additionnés lentement sous agitation. A la fin de l'addition, le mélange est ramené à la température ambiante ; le complexe détruit par l'eau ; l'acétone extraite au toluène : la couche aqueuse traitée à l'éther : les extraits toluéniques et étherés lavés successivement à l'acide sulfurique N, l'ammoniaque N, l'eau, le bisulfite de sodium, et à l'eau. La couche organique est séchée au sulfate de sodium puis distillée. Rdt = 84,5 %

$$Eb_{0,15} = 123^{\circ} \quad n_D^{25} = 1,6045$$

$$Litt. (131) Eb_1 = 132^{\circ} \quad n_D^{25} = 1,5940$$

spectre infrarouge :

$$\begin{aligned} \vee CO &= 1720-1705 \text{ cm}^{-1} \\ \vee \text{naphtalène} &= 1505-1595 \text{ cm}^{-1} \end{aligned}$$

c) ($\pm$) naphtyl-1) - 1 propanol - 2. (135)

Notons qu'avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium le complexe obtenu avec l'acétone est blanc.

Selon la technique classique de réduction avec cet hydrure dans l'éther anhydre on obtient l'alcool : Rdt = 90 %

$$Eb_{0,1} = 115-116^{\circ} \quad n_D^{24} = 1,608$$

$$Litt. Eb_{25} = 148-155 \quad (135)$$

Avec le borohydrure de potassium on obtient le même rendement.

spectre infrarouge :

$$\checkmark \text{ C-OH} = 3560 \text{ cm}^{-1}$$

$$\checkmark \text{ naphthalène} = 1505-1595 \text{ cm}^{-1}$$

Notons qu'une fois nous n'avons pas obtenu d'alcool. Après hydrolyse nous avons obtenu une huile qui a donné une seule fraction à la distillation :

$$Eb_{0,1} = 85-90^{\circ} \quad n_D^{22} = 1,613$$

Le produit obtenu ne présentait plus de pic relatif aux cétones en infrarouge, ni de pic relatif aux alcools. Nous pensons donc qu'il devait rester des traces d'iode dans la cétone de départ ce qui a entraîné la déshydratation de l'alcool lors de la distillation, en (naphtyl-1) propène. Caractéristiques de la littérature relatives au (naphtyl-1) - 1 propène : (extraites du Beilstein 5 598).

$$Eb_6 = 112 . 113^{\circ}$$

$$Eb_{11} = 143 - 144$$

$$Eb_{10} = 137 . 138^{\circ}$$

$$n_D^{20} = 1,6135$$

d) (±) (naphtyl-1) - 1 bromo-2 propane :

préparé selon une technique proposée par VOGEL (136)

A 32 g d'alcool (0,172 mole) on ajoute 200 cm³ d'acide bromhydrique à 40 % puis 40 cm³ d'acide sulfurique concentré. On chauffe le mélange pendant une heure au bain-marie. On décante la phase organique qui est traitée à nouveau par 100 cm³ d'acide bromhydrique et 20 cm³ d'acide sulfurique. Après dilution des phases aqueuses, le bromure est extrait à l'éther, puis après lavage à l'acide sulfurique et l'eau, distillé : Rdt = 70-78 %

$$\text{Eb}_{0,15} = 118^{\circ} \quad n_D^{21} = 1,619$$

Analyse C₁₃ H₁₃ Br :

Calc. % :	Br 32,1	) dosage effectué à la bombe de Parr.
Tr. :	31,9.	

e) (±) méthyl amino - 2 (naphtyl-1) propane :

24,9 g (0,1 mole) du bromure précédent sont chauffés en autoclave avec 150 cm³ d'une solution benzénique à 6 % de méthylamine (0,29 mole), à 100° pendant quatorze heures. Après élimination de la méthylamine par distillation, l'amine formée est extraite par l'eau chlorhydrique. Après neutralisation de l'amine la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase éthérée est lavée à l'eau, séchée. Le solvant est évaporé, le résidu distillé. Rdt. = 57 %

$$\text{Eb}_{0,15} = 102^{\circ} \quad n_D^{22,5} = 1,6185$$

chlorhydrate F = 140°

Analyse C₁₄H₁₈ Cl N :

Calc. % :	N 5,94
tr.	5,92.

La phase étherée acide distillée donne un composé qui d'après les caractéristiques correspond au (naphtyl-1) - 1 propène :

$$Eb_{0,15} = 80^{\circ} \quad n_D^{22,5} = 1,629$$

Beilstein 5 598

$$Eb_{11} = 143-144 \quad n_D^{20} = 1,6315$$

7.4.3 - ($\pm$) méthylamino-3 (naphtyl-1) - 2 butane

a) ($\pm$) (naphtyl-1) - 2 propanoïque.

Ce composé est préparé à partir du (naphtyl-1) - 2 propane nitrile bidistillé : ceci est très important car si le (naphtyl-1) - 2 propane nitrile contient du (naphtyl-1) - 2 éthane nitrile on obtient un acide gommeux qu'il faut recristalliser plusieurs fois pour l'avoir pur.

38 g de (naphtyl-1) - 2 propane nitrile sont traités pendant une heure au reflux par un mélange de 50 cm³ d'acide sulfurique pur, 50 cm³ d'acide acétique glacial, 50 cm³ d'eau. Le mélange est ensuite versé lentement dans 800 cm³ d'eau glacée sous agitation violente. Le produit cristallisé est essoré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité et séché jusqu'à poids constant.

$$\begin{array}{ll} F & = 147^{\circ} \text{ (produit brut)} \\ Rdt & = 95 \% \text{ (" ")} \end{array} \quad \text{Litt. } F = 148-149^{\circ} \text{ (107)}$$

Ce produit est suffisamment pur pour être utilisé dans la synthèse ultérieure.

b) (⁺) chlorure de l'acide (naphtyl-1) - 2 propionique :

39,85 g d'acide sont chauffés au bain-marie bouillant avec 70 cm³ de chlorure de thionyle pendant deux heures. Après évaporation du chlorure de thionyle le résidu est distillé : Rdt = 56,5 %.

$$\text{Eb}_{0,2} = 115^{\circ} \quad n_D^{28} = 1,6035$$

c) (⁺) (naphtyl-1) - 3 butanone 2 :

Cette cétone a été préparée de la même façon que la (naphtyl-1) - 1 propanone - 2. A partir de 59 g de (naphtyl-1) - 2 propanoïque (0,295 mole) on obtient 64,5 g de chlorure d'acide brut R = 100% qui en réagissant avec 0,590 mole d'iodure de méthyl-zinc conduisent : Rdt = 64 % par rapport à l'acide de départ.

$$\text{Eb}_{0,1} = 108^{\circ} \quad n_D^{24} = 1,5975$$

Nous voyons tout de suite que la distillation du chlorure d'acide n'est pas obligatoire et qu'elle diminue notablement le rendement final en cétone.

Méthode à l'organo-cadmien :

R = 51 % à 55 % par rapport à l'acide.

Analyse de la dinitro-2,4 phényl-hydrazone :

F = 213° (alcool à 95°).

Analyse C₂₀ H₁₈ N₄ O₄ :

Calc. % :	C 63,49	H 4,76	N 14,81
Tr. :	C 63,65	4,81	14,95.

d) (±) (naphtyl-1) - 2 butanol - 3 :

A 35 g de cétone (0,177 mole) dissous dans 150 cm³ d'alcool méthylique, on ajoute 9,55 g de borohydrure de potassium (0,177 mole). Après une nuit, on ajoute, sous agitation violente, 1.000 cm³ d'eau distillée lentement. Le produit cristallise : Rdt = 96,5 %

$$F = 90^{\circ}$$

$$F = 94^{\circ} \left(\text{méthanol-eau} \right) R = 96,5 \%$$

Analyse C₁₄ H₁₆ O :

Calc. % : C 84,00 H 8,00

Tr. : 83,76 8,01

La chromatographie en phase gazeuse sur colonne permet de différencier deux produits :

- injection 4 µl d'une solution à 7,5 % dans l'alcool à 95°,
- température du four 160°,
- température à l'entrée 200°,
- pression d'azote = 2,6 bars
- pression d'hydrogène = 1,8 bar

Dans ces conditions on obtient la meilleure séparation. En augmentant la température on observe une destruction des produits. En diminuant la pression d'azote les produits traînent ce qui conduit à une mauvaise séparation. En augmentant la quantité de produit injecté on observe un chevauchement important des pics.

$$\frac{\text{dérivé thréo}}{\text{dérivé erythro}} = \frac{\text{surface pic I}}{\text{surface pic II}} = \frac{100}{11,6} = \frac{86,2}{10}$$

e) ($\pm$) bromo-3 (naphtyl-1) - 2 butane :

Ce produit a été préparé selon la même technique que celle suivie pour le bromo-2 (naphtyl-1) - 1 propane : Rdt = 62,5 %.

$$\text{Eb}_{0,1} = 131^{\circ} \qquad n_D^{27} = 1,615.$$

Analyse $\text{C}_{14} \text{H}_{15} \text{Br}$:

$$\begin{array}{lll} \text{Calc. \%} & : & \text{Br} \quad 30,2 \\ \text{Tr.} & : & \text{Br} \quad 30,1. \end{array}$$

f) méthyl amino-3 (naphtyl-1) - 2 butane :

Cette amine a été préparée selon la même technique que le méthyl amino - 2 (naphtyl-1) - 1 propane: Rdt = 6,4 %.

$$\text{Eb}_{0,15} = 118^{\circ} \qquad n_D^{23} = 1,589.$$

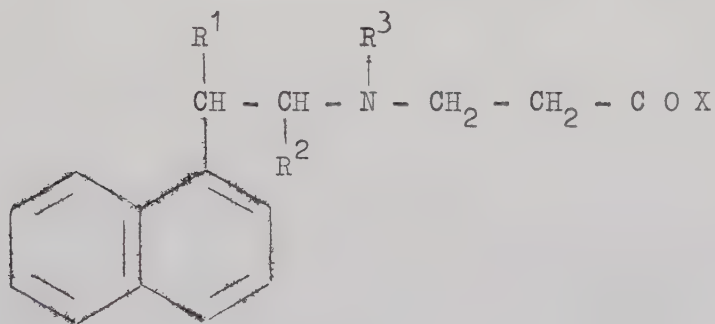
Analyse du chlorhydrate : $\text{C}_{16} \text{H}_{10} \text{Cl N}$ (voir tableau n°7)

$$F = 205^{\circ}$$

CHAPITRE TROISIEME

PREPARATION D'AMIDES OU ESTERS DE DIFFERENTES

(+) N-méthyl N-((naphtyl-1) - 2 éthyl)β alanines



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ représentent des hydrogènes ou des radicaux méthyle.

X représente un reste alcoxyle ou amine.

ANALOGUES A CYCLES OUVERTS ET A NOYAU NAPHTYLE

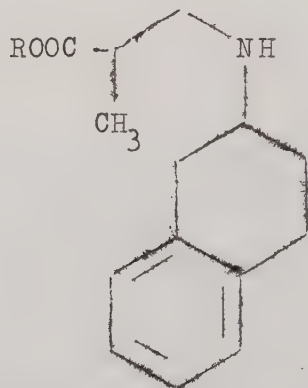
DE L' ACIDE LYSERGIQUE

1 - B I B L I O G R A P H I E

A.P. PHILLIPS et coll. (33) ont synthétisé des N phényl éthyl β alanines en vue d'étudier leurs propriétés ocytociques. On sait en effet depuis longtemps que des extraits d'ergot de seigle sont employés en obstétrique et en gynécologie ; mais depuis que l'on sait obtenir les alcaloïdes, dérivés de l'acide lysergique, à l'état pur, ce sont ces derniers qui sont utilisés. Néanmoins, ils restent d'un accès difficile c'est pourquoi les chercheurs se sont tournés vers des composés plus simples et beaucoup d'analogues de l'acide lysergique cités dans notre introduction ont été essayés sur l'utérus d'animaux de laboratoire. Il semble en effet qu'il faille séparer les différentes activités des dérivés de l'acide lysergique : antisérotonine, ocytocique, psychodysléptique. Dans l'empoisonnement dû aux farines ergotées, les études ont montré que les symptômes apparaissaient à des moments différents, variant de un à dix jours.

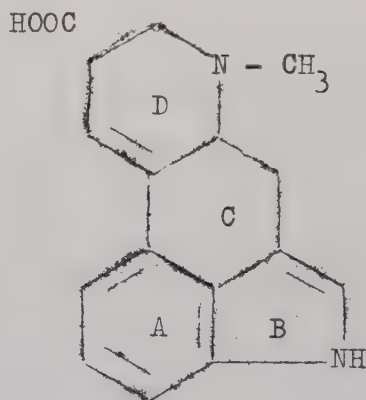
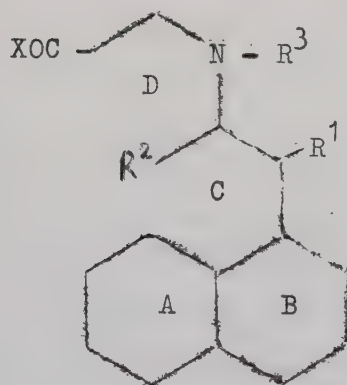
Par contre A. LASSLO et coll. (37) ont synthétisé des N phényl éthyl β alanines en tant qu'analogues du L.S.D.25.

Z. HORII et T. WATANABE (30) ont synthétisé et montré que des produits du type :



ont des propriétés ocytociques non négligeables.

Il paraissait donc intéressant de préparer une série d'analogues dans lesquels les cycles C et D sont ouverts :

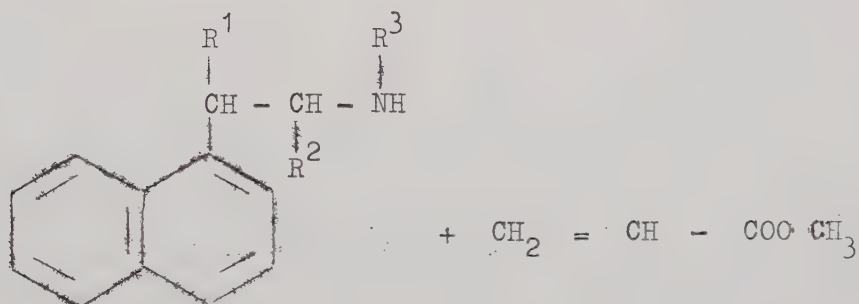


Acide lysergique

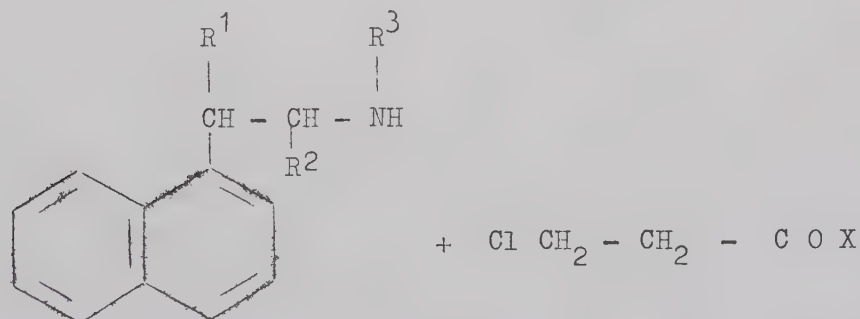
II - TABLEAU SYNOPTIQUE

Ces dérivés peuvent être obtenus selon trois méthodes :

- Procédé a) par addition nucléophile des amines sur l'acrylate de méthyle.

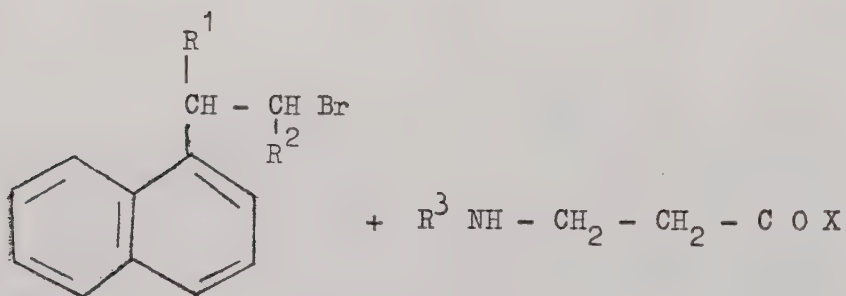


- Procédé b) par action sur les amines d'un dérivé chloro propionique (ester ou amides).

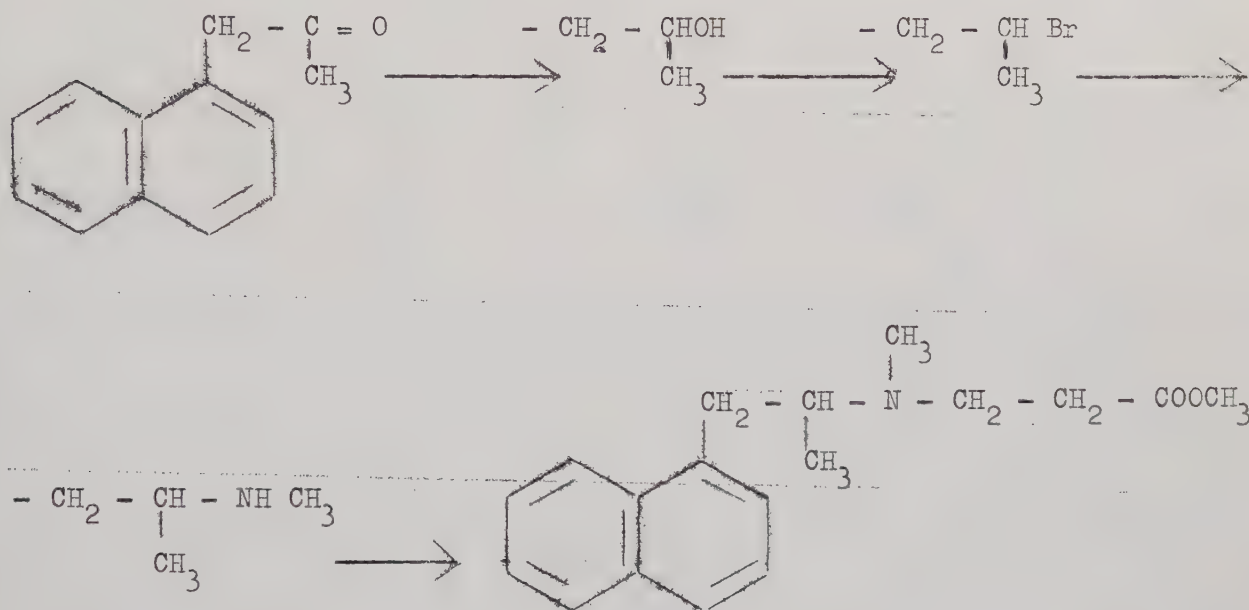


Les amides de l'acide β -chloro propionique sont préparés par action d'une mole de chlorure de l'acide en solution étherée anhydre sur trois moles de l'amine correspondante en solution étherée refroidie à 0° et violemment agitée. Après filtration du chlorhydrate de l'amine, on évapore l'éther et on distille le résidu.

- procédé c) par action d'un dérivé de la N méthyl β -alanine sur un bromure de (naphtyl-1) éthane substitué.



L'étude des spectres infrarouge des produits de la série suivante :



montre que :

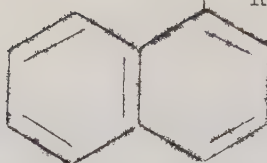
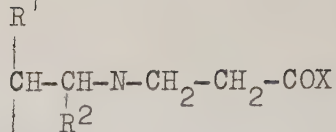
la vibration $-\text{C}-\text{CH}_3$ décroît de la cétone à l'amine secondaire.

dans la cétone $\vee \text{CH}_3 = 2920 \text{ cm}^{-1}$

dans l'alcool $\vee \text{CH}_3 = 2870 \text{ cm}^{-1}$

dans le bromure $\vee \text{CH}_3 = 2865 \text{ cm}^{-1}$

dans l'amine $\vee \text{CH}_3 = 2850 \text{ cm}^{-1}$



T A B L E A U - N° 8

N°	R ¹	R ²	R ³	X	Proc.	Sel	Formule brute
29	H	H	CH ₃	- O-CH ₃	a	HCl	C ₁₇ H ₂₂ ClNO ₂
30	H	H	CH ₃	-O-C ₂ H ₅	b	HCl	C ₁₈ H ₂₄ ClNO ₂
31	H	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	b	HCl	C ₂₀ H ₂₉ ClNO ₂
32	H	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{NH} - \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	b	HCl	C ₁₉ H ₂₇ ClN ₂ O
33	H	CH ₃	CH ₃	-OCH ₃	c	oxalate acide	C ₂₀ H ₂₅ NO ₆
34	CH ₃	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	b	HCl	C ₂₁ H ₃₁ ClN ₂ O
35	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-OCH ₃	a	oxalate acide	C ₂₁ H ₂₇ NO ₆

T A B L E A U - N° 8

Solvant recrist.	A N A L Y S E		F°.	R % Proc. recr	R _P *
	Calc. %	Tr. %			
alcool absolu éther iso.	C 66,34 H 7,15 N 4,55	66,23 7,16 4,47	153°	70/90	0,670
id	C 67,18 H 77,66 N 4,35	67,22 7,41 4,41	140°	38	0,755
id	C 68,86 H 8,32 N 8,03	68,88 8,13 8,11	158°	54	0,650
id	C 68,16 H 8,07 N 8,37	68,25 8,14 7,93	159°	42	0,660
acétone anhydre	C 64,00 H 6,67 N 3,71	63,92 6,66 3,73	130°	faible	0,700
id	C 69,52 H 8,55 N 7,73	69,52 7,55 6,18	259°	9	0,809
id	C 64,78 H 6,94 N 3,60	65,07 7,04 3,47	214°	faible	0,695

- La vibration -N-H de l'amine secondaire se présente comme :
une bande floue entre $3330\text{--}3350\text{ cm}^{-1}$.
- La vibration -N-CH_3 est très nette à 2790 cm^{-1}
- Les vibrations -O-CH_3 et -N-CH_3 de l'amine - ester se confondent en :
une bande large entre 2780 et 2810 cm^{-1}
- Les vibrations à 1505 et 1595 cm^{-1} dues au noyau naphthalène ne sont jamais perturbées.

Aspect pharmacodynamique :

Aux doses moyennes ils augmentent l'excitabilité des souris.

Les amines n° 29 et 32 accélèrent le déclenchement des convulsions dues au cardiazol et augmentent leur durée et intensité. Elles potentialisent l'action de la caféine.

L'amine n° 31 antagonise l'action du cardiazol et allonge considérablement la narcose.

Seule l'amine n° 30 potentialise l'action analgésique de la morphine.

Tous ces composés sont des hypertenseurs.

Les amines n° 29 et 30 sont sans action sur la température rectale du lapin.

Par contre les amines n° 31 et 32 (80 mg/kg ip.) provoquent 15 minutes après l'injection une hypothermie, respectivement de $1^{\circ}5$ et 1° pendant 30 minutes à 1 heure.

III - M O D E O P E R A T O I R E

E T

C O R P S S Y N T H E T I S E S

3.1 - PROCEDE A .

Une étude de la vitesse de réaction entre le méthylamino-1 (naphtyl-1) - 2 éthane et l'acrylate de méthyle nous a montré que le rendement de la réaction est optimum et atteint 90 % en chauffant 3,7 g d'amine (0,02 mole) et 3,6 g d'acrylate de méthyle (0,04 mole) pendant cinq heures à 95-100°.

Les deux produits sont mélangés et chauffés sans solvant au bain-marie bouillant. Après réaction, on élimine l'acrylate en excès puis on distille jusqu'à 120° sous 0,4-0,5 mm ce qui élimine l'amine de départ.

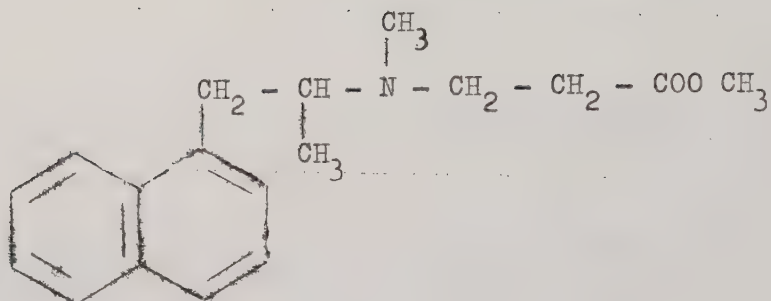
Le résidu est dissous dans 50 cm³ d'éther. Le chlorhydrate, préparé comme il a été indiqué précédemment, est purifié par cristallisation (dans un mélange alcool éthylique absolu éther isopropylique (1-1)).

Dans le cas des esters méthyliques des N méthyl N((naphtyl-1) - 2 propyl)β alanine et N méthyl, N ((diméthyl-1, 2 (naphtyl-1) - 2 éthyl)β alanine, nous avons dû avoir recours à la distillation pour purifier ces amines.

$$\text{Rdt} = 81,5 \%$$

$$\text{Eb}_{0,05} = 162-163^{\circ}$$

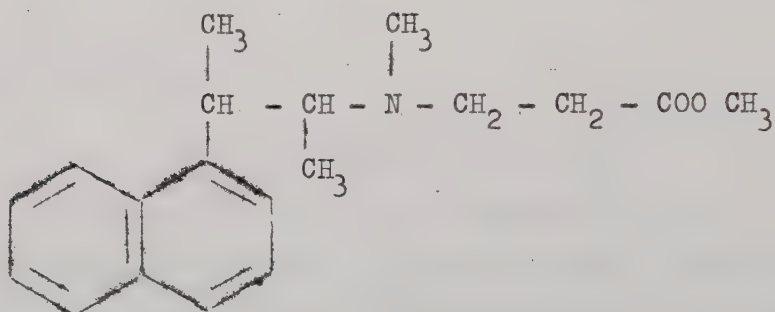
$$n_D^{21} = 1,563$$



Rdt = 52 %

Eb_{0,03} = 165°

n_D²⁸ = 1,569



Les chlorhydrates de ces deux amines sont très hygroscopiques et pratiquement impossibles à recristalliser.

Les oxalates sont mieux cristallisés mais difficiles à recristalliser dans les solvants ordinaires : seule l'acétone anhydre permet une purification.

3.2 - PROCEDE B.

Dans le cas où l'amine de départ est la N méthyl (naphtyl-1) - 2 éthylamine, obtenue par distillation sous forme libre, on part de ce produit :

Dans 50 cm³ d'alcool, on met 4,625 g d'amine (0,025 mole). On ajoute 0,025 mole de β chloropropionamide ou de l'ester éthylique du β chloro propanoïque. La solution est chauffée quatre à cinq heures au bain-marie bouillant. On ajoute alors 2,7 g (0,025 mole) de carbonate de sodium. On maintient alors le chauffage pendant une ou deux heures. La solution refroidie est filtrée, l'alcool est évaporé. Le résidu est dissous dans 50 cm³ d'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, puis extraite avec deux fois 50 cm³ d'acide chlorhydrique N. La phase aqueuse est lavée avec 50 cm³ d'éther, alcalinisée avec 50 cm³ de soude N. Les amines libérées sont extraites par deux fois 50 cm³ d'éther. La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium, puis l'éther est évaporé. L'amine de départ est éliminée par distillation sous vide. Le résidu est dissous dans l'éther anhydre dans lequel on fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux. Le chlorhydrate est recristallisé dans un solvant convenable.

Dans le cas de la N méthyl (naphtyl-1) - 2 propylamine, l'amine obtenue sous forme de chlorhydrate est d'abord libérée, extraite à l'éther. La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium, l'éther est évaporé. Le chloropropionamide est alors ajouté.

3.3 - PROCEDE C.

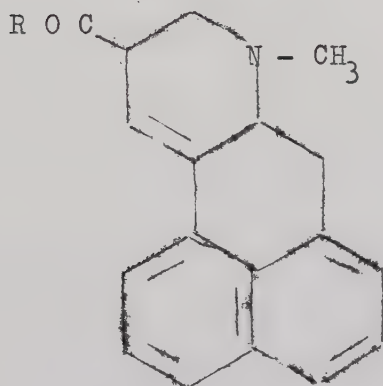
Au bromo-3 (naphtyl-1) - 2 butane ou au bromo-1 (naphtyl-1) - 2 propane (0,01 mole) on ajoute 0,09 mole de N méthylamino-3 propanoate de méthyle. Après vingt quatre heures de chauffage à 90°, le résidu est repris par l'éther et traité comme dans le procédé B.

Dans les deux cas nous avons été obligé de distiller les amines obtenues avant de pouvoir les purifier par cristallisation de leurs oxalates, mais les rendements obtenus par cette technique ont toujours été inférieurs à ceux obtenus par le procédé A).

C H A P I T R E Q U A T R I E M E

ESSAIS DE PREPARATION DE DERIVES DE

NAPHTO (1-8 ; g-h) QUINOLEINE

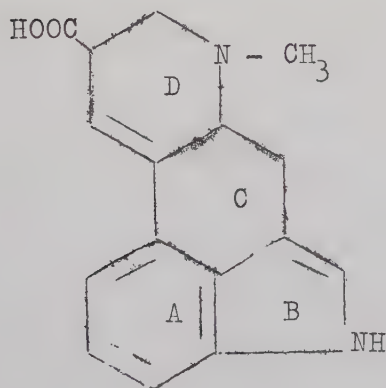


ESSAIS DE SYNTHÈSE D' UN ISOSTÈRE, A NOYAU

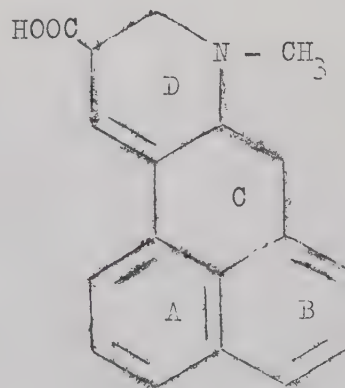
NAPHTYLE DE L'ACIDE LYSERGIQUE

1 - B U T

Dans le troisième chapitre nous avons décrit la synthèse d'analogues, à noyau naphtyle et à cycles C et D ouverts, de l'acide lysergique. Nous avons voulu, afin de compléter notre travail, étudier les possibilités de synthèse, d'un isostère, à noyau naphtyle, de l'acide lysergique, c'est-à-dire réaliser le carboxy-10 méthyl-8 tétrahydro 7a, 8, 9, 10, 7H naphto (1-8 ; f-g) quinoléine (I) soit :



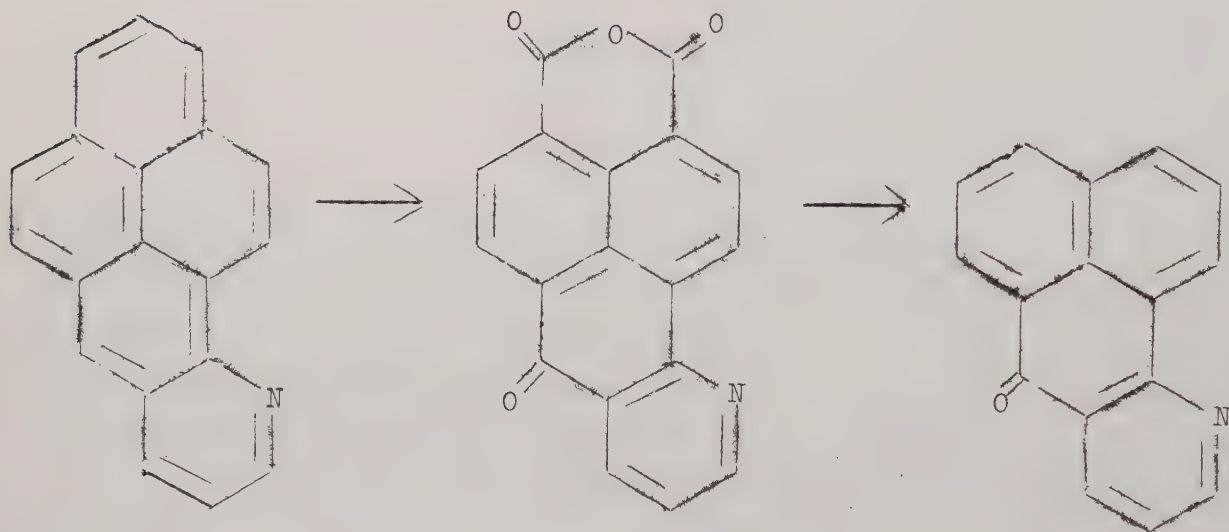
acide lysergique



dérivé à obtenir (I)

Les naphto quinoléines n'ont fait l'objet que de très peu d'études et tous leurs dérivés actuellement connus figurent dans des brevets et servent d'intermédiaires dans la synthèse de colorants.

La seule préparation décrite d'un tel noyau est celle d'une naphtho (1-8 ; f-g) quinoléine par dégradation d'un pipéridino-pyrène (201)



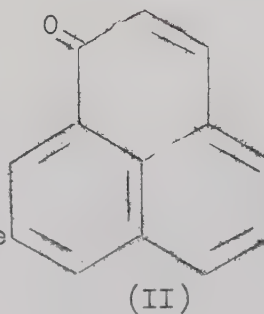
2 - IDEES DIRECTRICES

2.1 - NOMENCLATURE DES PRODUITS CITES.

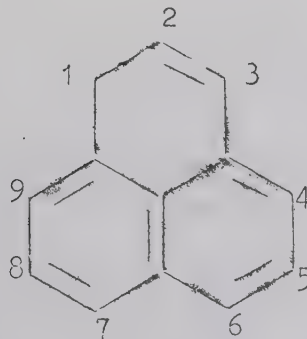
2.1.1 - Phénalénone I (II)

La phénalénone I a été nommée de plusieurs façons suivant les auteurs :

- 1 périnaphthindénone
- pyrènekéton
- périnaphtenon
- I oxopérinaphtinden
- phénalenon-9
- one I benzonaphtène
- ou
- 7 périnaphtène
- périnaphtindon



Nous avons adopté la nomenclature qui prend pour base le phénalène :



2.1.2 - 7-H naphto (1-8 ; f-g) quinoléine

ou

7-H aza 8 benz (m,n) anthracène

ou

8-7 périnaphto quinoléine

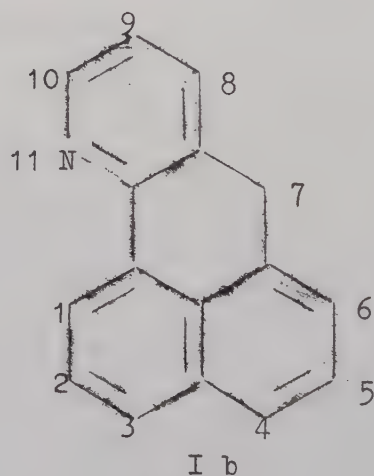
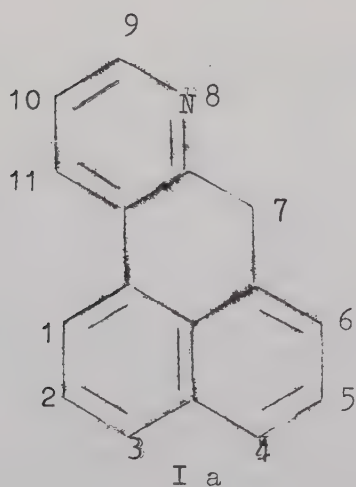
Les brevets allemands citent les dérivés par les noms :

8-H-1-9-pyrobenzanthrone

ou

aza benzanthrone

Nous avons adopté la première nomenclature qui fait ressortir l'analogie avec le noyau de l'acide lysergique ou indolo (4-3 ; f-g) quinoléine c'est-à-dire 7-H naphto (1-8 ; f-g) quinoléine (Ia). De même le 7-H naphto (1-8 ; g-h) quinoléine désigne le noyau (Ib) :

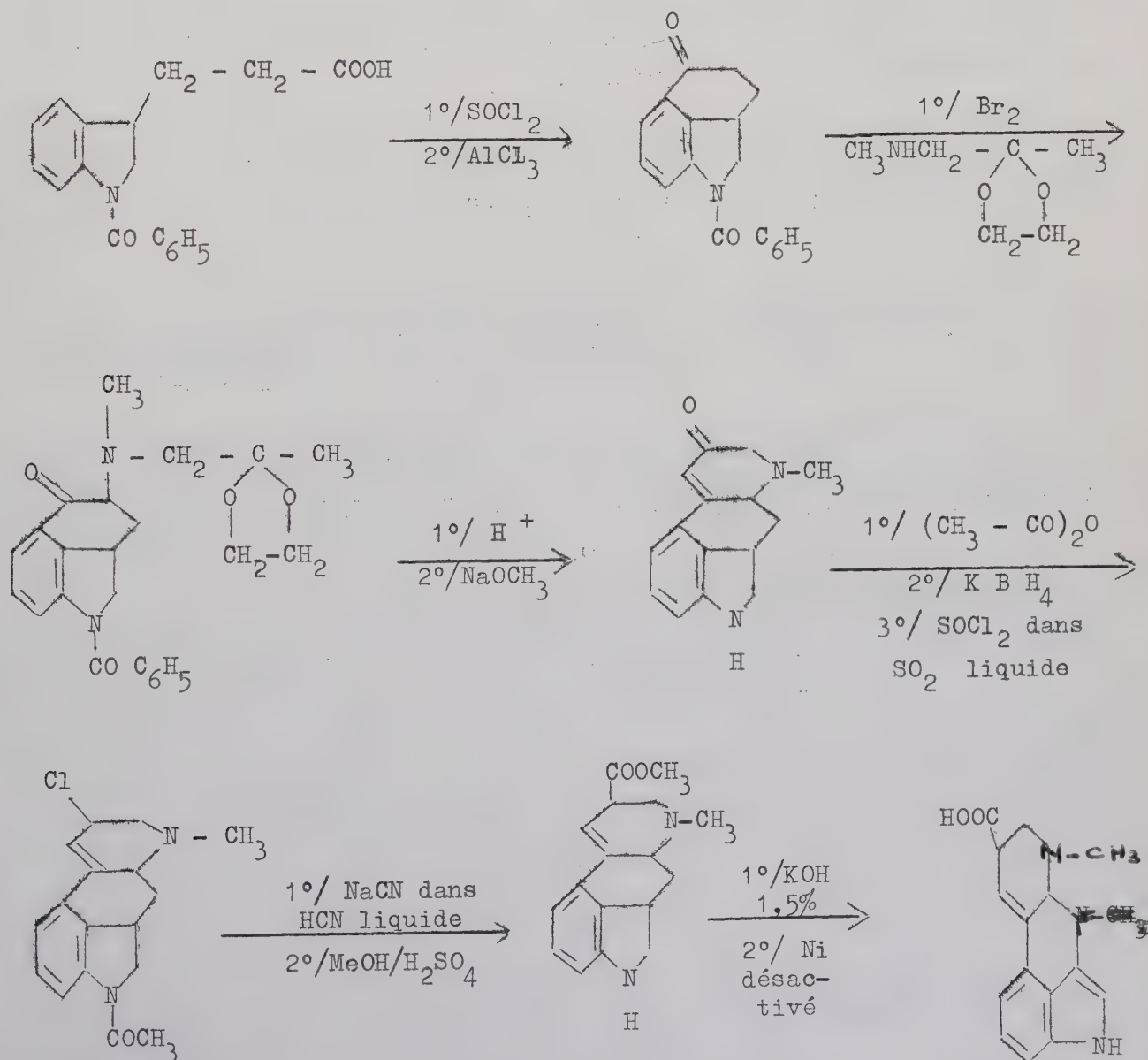


2.2 - IDEES DIRECTRICES

Plusieurs groupes tentèrent, mais en vain, la synthèse de l'acide lysergique (de 182 à 188).

Seule l'équipe dirigée par R.B. WOODWARD a réussi cette synthèse.

2.2.1 - Etude de la synthèse réalisée par R.B. WOODWARD :



C'est une synthèse en quinze étapes à partir de (indoyle-3)
- 3 propanoïque.

Elle est différente des essais antérieurs par cette caractéristique importante : le maintien du noyau dihydroindole dans les intermédiaires jusqu'à l'étape finale de déshydrogénation.

Le nombre des étapes, la difficulté à manipuler des molécules facilement oxydables, concoururent à un rendement très faible. D'autre part la difficulté à remplacer l'hydroxyle en 9 par un chlore en travaillant dans le gaz sulfureux liquide, puis à remplacer ce dernier par un radical cyano en travaillant dans l'acide cyanhydrique liquide, n'ont pas permis à cette synthèse de devenir industrielle.

La seule préparation industrielle de l'acide lysergique
reste encore l'obtention à partir des alcaloïdes naturels.

2.2.2 - Première voie d'accès envisagée :

A partir de la bromo-2 dihydro-2, 3 phénalénone-1 (V)

Le (naphtyl-1) - 3 propanoïque (III) a été préparé en suivant la technique proposée par A. BUEENIK (174). La dihydro-2,3 phénalénone-1 était déjà décrite plusieurs fois dans la littérature. En particulier L.F. FIESER et M.D. GATES (194) l'avaient obtenue avec un rendement de 81 % par cyclisation du (naphtyl-1) - 3 propanoïque par l'acide fluorhydrique.

En modifiant la technique de G. DARZENS et A. LEVY (195) nous l'avons obtenue après distillation avec un rendement de 84 % par rapport à l'acide mis en oeuvre. Le chlorure de l'acide brut est versé dans du nitrobenzène fraîchement distillé contenant du chlorure d'aluminium, le tout maintenu à 0° et sous 20 mm de mercure environ. Nous avons ainsi vérifié :

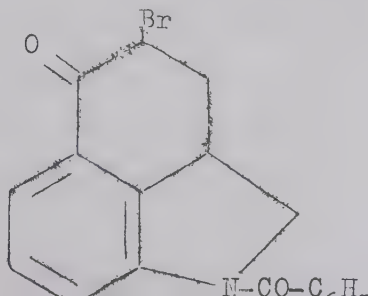
-A) qu'il n'était pas nécessaire de distiller le chlorure d'acide obtenu. En effet le rendement maximum de distillation du chlorure d'acide que nous ayons obtenu est de 70 %.

-B) qu'il n'était pas utile d'utiliser l'acide fluorhydrique pour obtenir un rendement acceptable.

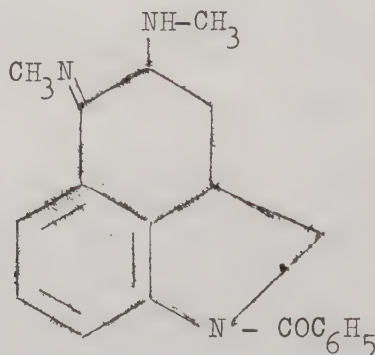
Signalons d'autre part que COOK et HEWET (196) qui avaient pensé préparer cette cétone par cyclisation du (naphtyl-1) - 3 propionique par le chlorure stannique anhydre, donnent un point de fusion incorrect.

La dihydro-2,3 bromo-2 phénalénone-1 (5) a été préparée en suivant la technique proposée par RUTERFORD (197) pour la bromo-2 tétralone-1.

Notons tout de suite que WOODWARD est parti du bromo-4 one-5 benzoyl-1 hexahydro-1,2, 2a, 3, 4, 5 benz (c,d) indole c'est-à-dire



d'un produit dihydro et N benzylé et pourtant il a observé au cours de la condensation avec la méthylamine une débromhydratation ou la formation de produit du type :



c'est-à-dire qu'il n'a pas obtenu le produit désiré. Néanmoins en opérant dans le benzène anhydre avec la méthylamino-3 dioxolane 2-2 propanone-2 il a obtenu un produit de condensation.

La réaction de la dihydro-2,3 bromo-2 phénalénone-1 (V) avec une amine (méthylamino propionitrile d'accès plus facile que le méthylamino-3 dioxolane-2,2 propanone-2) nous a toujours conduit à la phénalénone-1 :

- en opérant à température ordinaire ou au reflux, dans l'alcool éthylique ou le benzène.

Il semble donc que la débromhydratation intervienne en premier lieu.

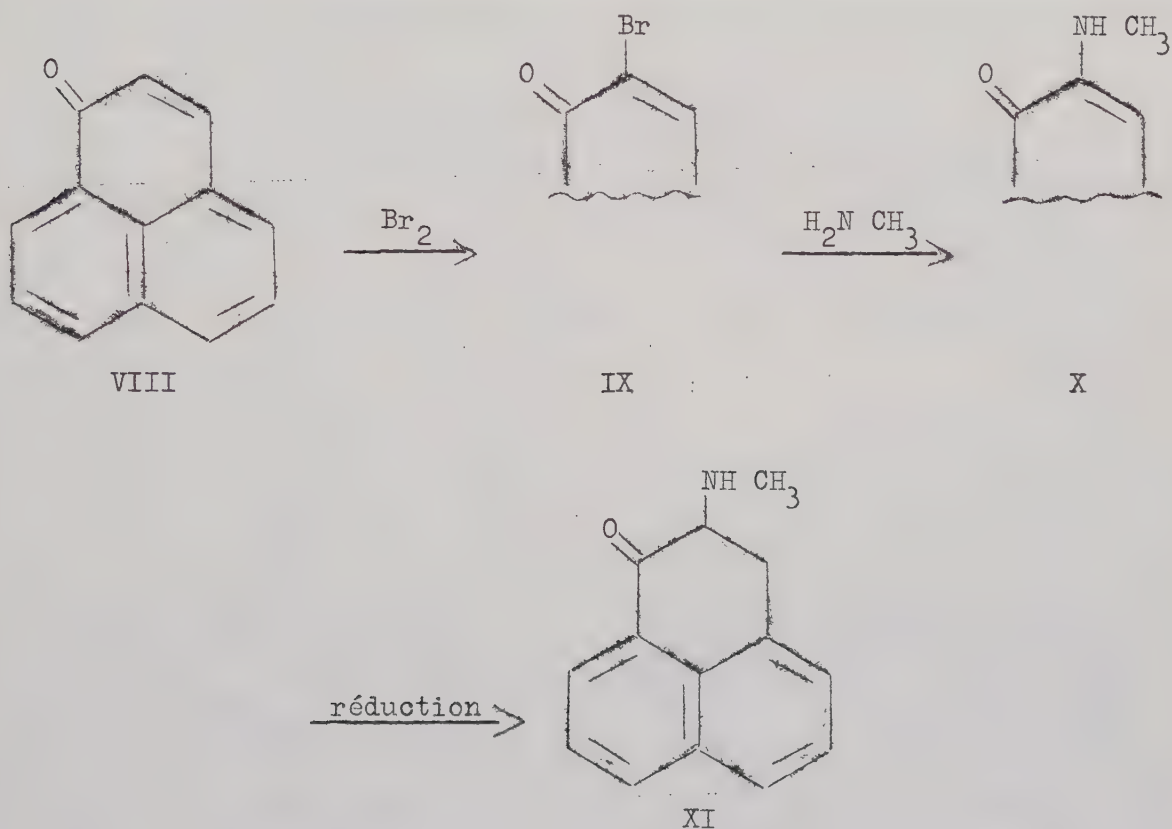
L'énergie de résonance du cycle du phénalène doit être bien supérieure à l'énergie de résonance du dihydrophénalène et cela peut expliquer la débromhydratation que nous observons.

Nous avons alors abandonné cette voie.

2.2.3 - Deuxième voie d'accès envisagée :

A partir de la bromo-2 phénalénone-1 (IX).

Comme nous disposions de phénalénone-1 provenant des premiers essais nous avons alors tenté la chaîne de réactions :



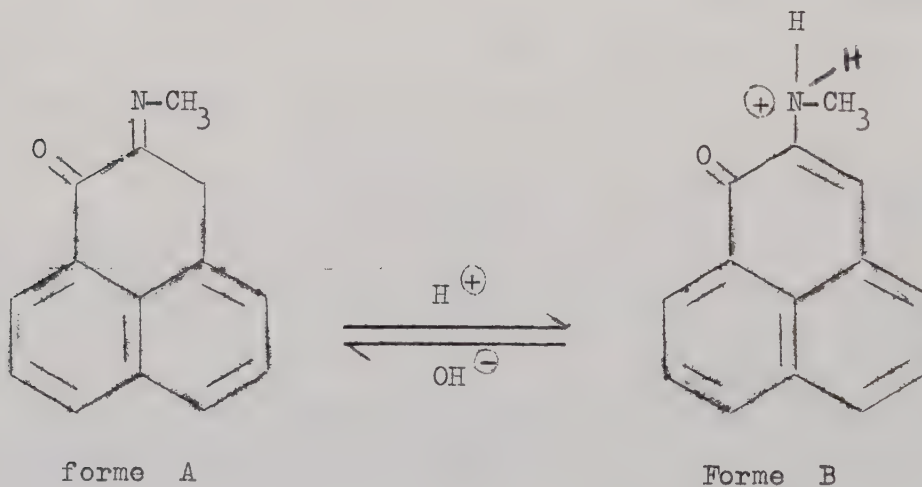
La méthylamino-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 (XI) nous aurait permis de rejoindre la synthèse de WOODWARD.

On a bien isolé la méthylamino-2 phénalénone-1 mais il n'est pas possible de réduire ce composé soit par le borohydrure de potassium dans le méthanol, soit par l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther anhydre. La méthylamino-2 phénalénone-1 (X) étant fortement colorée on observe au cours des essais, une décoloration ce qui signifie qu'il se forme un complexe qui détruit la conjugaison des doubles liaisons, mais le

produit initial se reforme dès que l'on fait l'hydrolyse. Ce fait avait déjà été signalé lors des essais de réduction des dihydro-2,3 phénalène-dione-1,2 et des dihydro-2,3 phénalénone dione-1,3 (171).

L'étude des spectres ultra-violet et infrarouge suggère quelques remarques :

Il est frappant de remarquer qu'en milieu basique le spectre ultra-violet varie peu, mais qu'en milieu acide on retrouve les maxima de la phénalénone-1 à $254 \text{ m}\mu$ et $358 \text{ m}\mu$, ce que l'on peut interpréter en admettant l'équilibre :



la forme A étant prépondérante en milieu neutre.

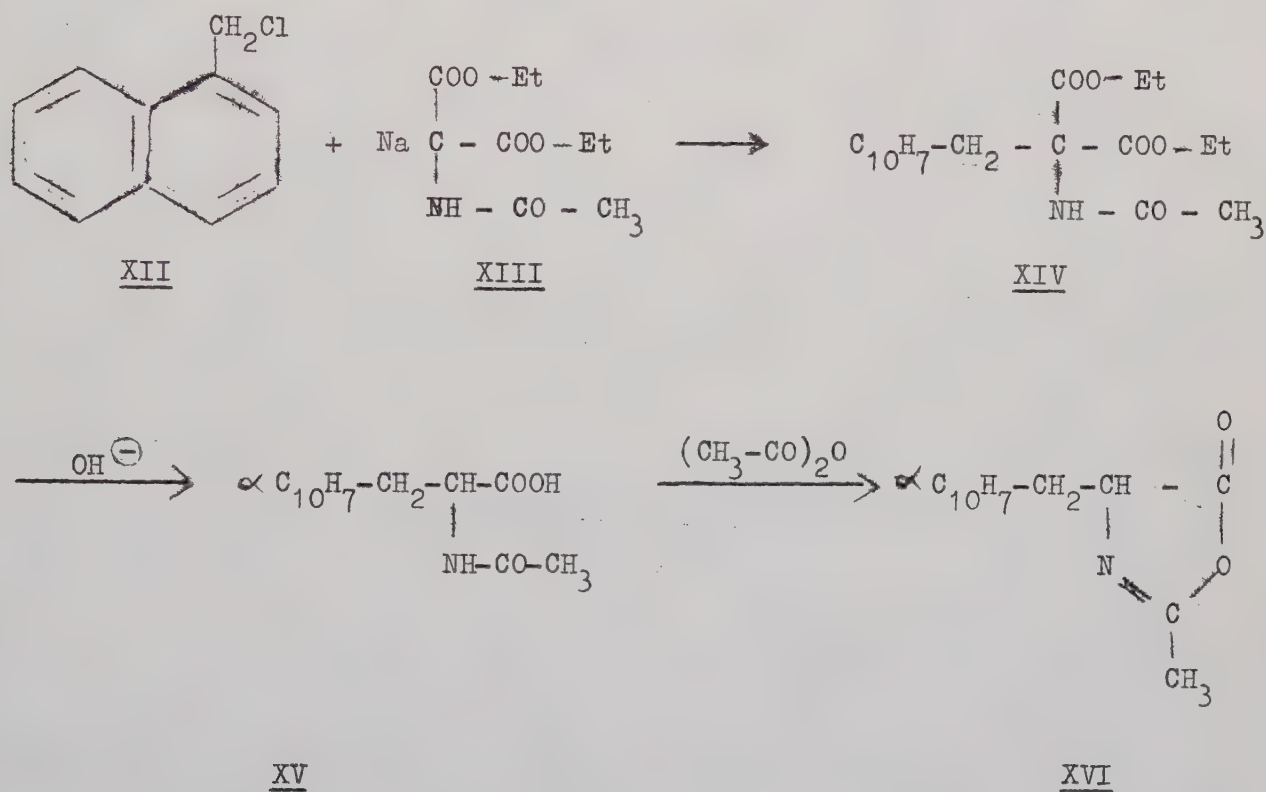
Les solutions neutres ou basiques de ce produit sont fortement colorées en rouge sang, les solutions acides sont jaunes pâles.

D'autre part, l'apparition, en infrarouge, d'une bande intense à 1618 cm^{-1} dans le spectre de la méthylamino-2 phénalénone-1, que l'on peut attribuer à une liaison $\text{-C}=\text{N}$, laisse penser que ce produit existe préférentiellement sous la forme méthylimino-2 dihydro-2,3 phénalénone-1.

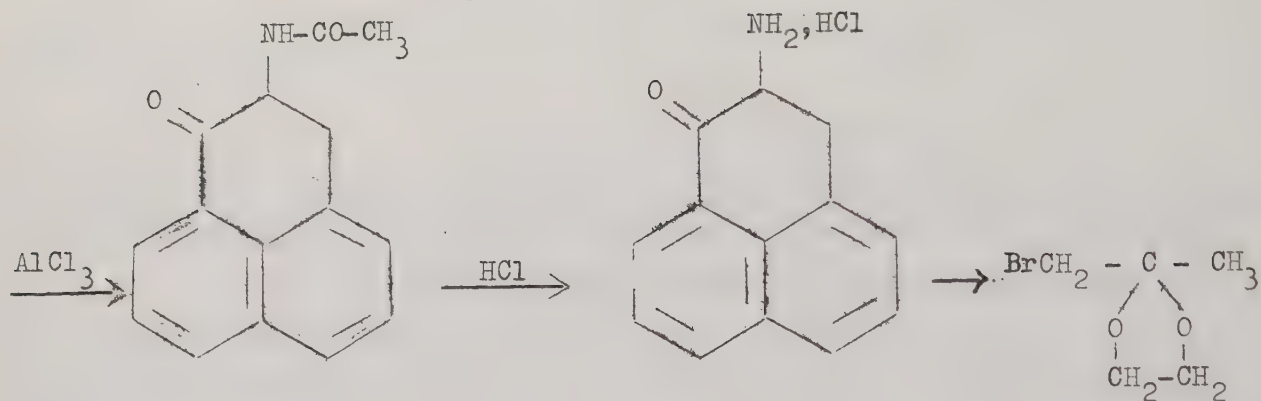
2.2.4 - Troisième voie d'accès envisagée :

A partir de l'acétamido-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 (XVII)

Comme nous désirions garder la même voie de synthèse, pour le cycle D, que WOODWARD, nous avons pensé qu'il fallait introduire ensemble la fonction amine et la fonction cétone sur le phénalène, pour ce faire nous avons imaginé la voie de synthèse suivante :

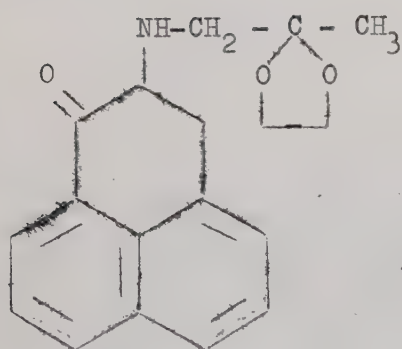


.../...

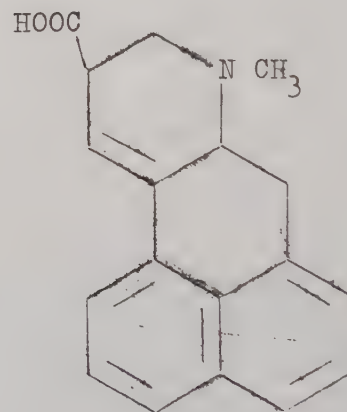
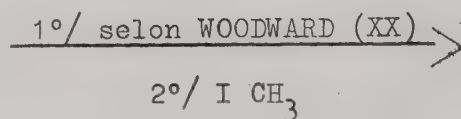


XVII

XVIII

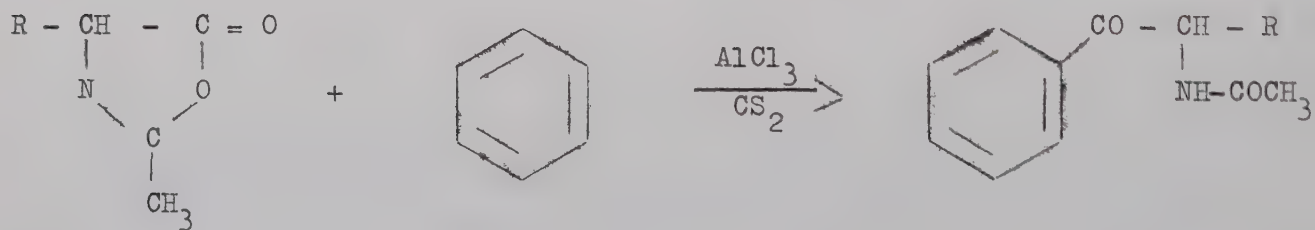


XIX

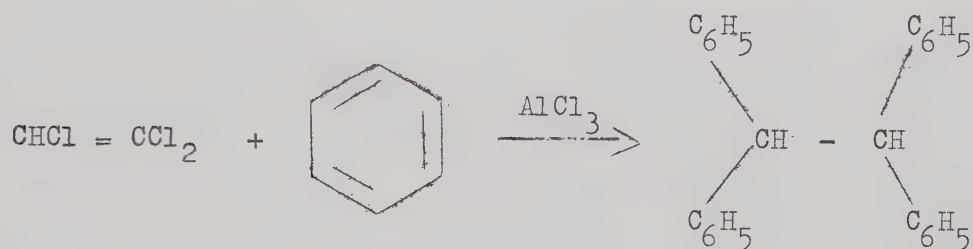


I

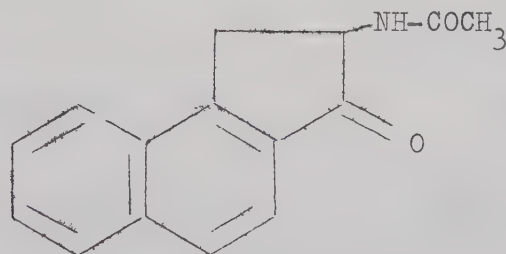
On sait que les oxazolines peuvent réagir dans une synthèse de type FRIEDEL et CRAFT en donnant des amino cétones (172).



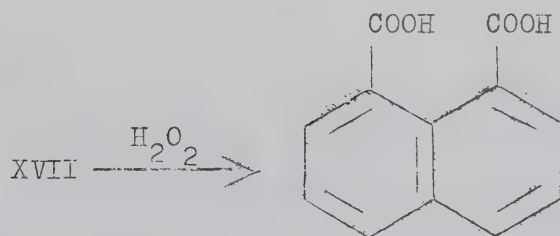
Nous avons alors tenté une cyclisation sur le noyau lui-même au sein du tétrachloréthane pur bidistillé, afin d'en éliminer au maximum tout dérivé éthylénique, car on a montré que l'on pouvait obtenir les réactions suivantes : 173)



La cyclisation pouvait nous conduire soit à l'acétamido-2 dihydro-2,3 phénalénone (XVII) soit à l'acétamido-2 naphto (1,2 ; d) cyclopentanone-1 (XXIV).



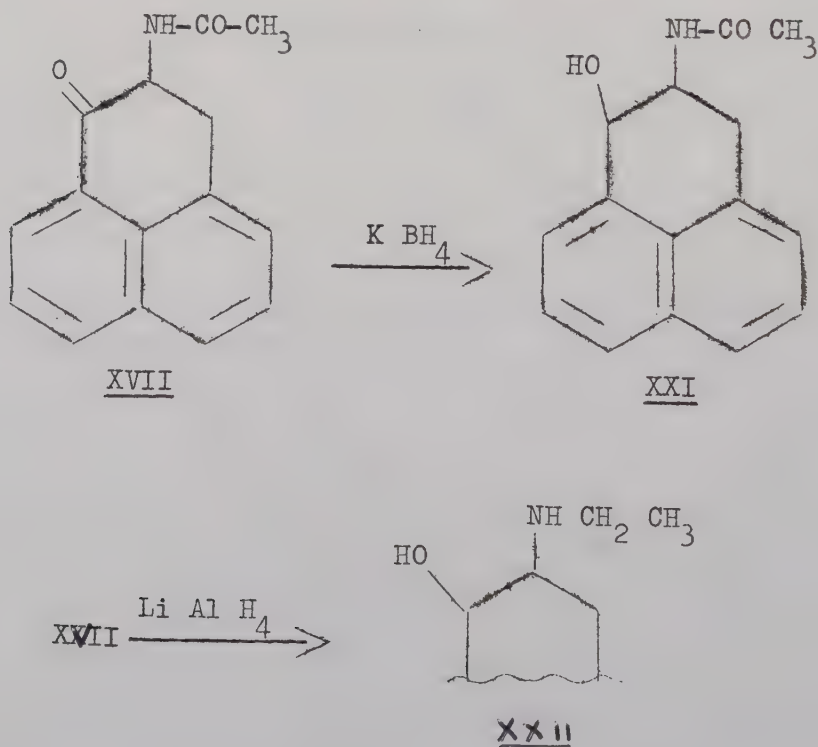
XXIV



L'oxydation du dérivé obtenu par l'eau oxygénée en milieu alcalin nous a conduit au dicarboxy-1,8 naphthalène identifié par son point de fusion et son analyse centésimale.

Nous avons donc réussi effectivement à obtenir la dihydro-2,3 acétamido-2 phénalénone-1 avec un rendement acceptable. L'hydrolyse de ce produit par l'acide chlorhydrique conduit à la dihydro-2,3 amino-2 phénalénone-1 (XVIII), mais ce composé n'est stable que sous forme de chlorhydrate cristallisé ou en milieu acide en solution ce qui interdisait toute synthèse ultérieure de condensation d'un dérivé halogéné avec la fonction amine en milieu neutre.

Néanmoins l'étude du premier composé a permis d'obtenir le dihydro-2,3 acétamido-2 phénalénol-1 (XXI) par réduction par le borohydrure de potassium dans l'alcool méthylique, le dihydro-2,3 éthylamino-2 phénalénol-1 (XXII) par réduction avec l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther anhydre.



Ces deux composés possèdent deux carbones asymétriques et on crée le second par réduction d'une fonction cétone.

F. ZYMALKOWSKI et J. RIMEK (204) pensent obtenir le cis acétamido-2 tétralol-1 par réduction de l'acétamido-2 tétralone-1 avec le borohydrure de sodium dans le méthanol, alors qu'ils obtiendraient le trans amino-2 tétralol-1 par réduction de l'amino-2 tétralone-1 avec le même réducteur : ils s'appuient sur l'activité pharmacologique pour en déduire la stéréochimie des deux produits obtenus.

W.E. ROSEN et M.J. GREEN par réduction à l'aide de l'hydrogène sous pression de l'oximino-2 indanone-1 obtiennent le trans amino-2 tétralol-1 : structure démontrée à l'aide de la R.M.M. (205, 206).

La réduction par les hydrures doubles conduit à des hydroxy en équatorial : alcool thermodynamiquement le plus stable (207).

La réduction de la phénanthraquinone-9, 10 par l'hydrure double de lithium et d'aluminium conduit au(D,L) trans dihydro-9, 10 dihydroxy-9, 10 phénanthrène (208).

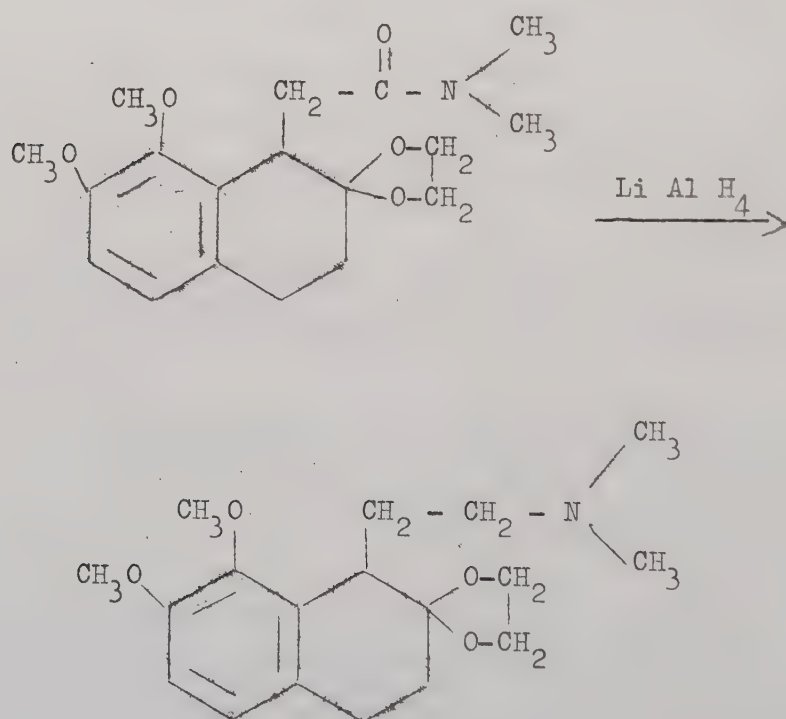
Dans les trans-1, 2 disubstitués cycloalcanes les deux groupes sont en général en position équatoriale, alors que dans les cis-1,2, un est axial, l'autre équatorial en fonction de la taille de chacun d'eux.

Nous voyons donc qu'il est difficile de prévoir quelle sera la configuration des produits XXI et XXII. Si nous disposions de chacun des deux diastéréoisomères il serait peut-être possible de déterminer leur configuration respective : étude des spectres infrarouge, moments dipolaires, vitesse d'oxydation.

La règle de CRAM ne s'applique qu'aux molécules dans lesquelles la libre rotation n'est pas entravée.

Mais la règle de AUWERS et SKITA (209) selon laquelle la réduction des cyclanones substituées conduit à l'isomère cis en milieu acide et l'isomère trans en milieu alcalin permet de supposer que les isomères obtenus ont la forme trans.

Comme on a montré qu'il était possible de réduire préférentiellement la fonction acétamido par l'hydrure de lithium et d'aluminium en protégeant la fonction cétonique pendant la réaction (198),

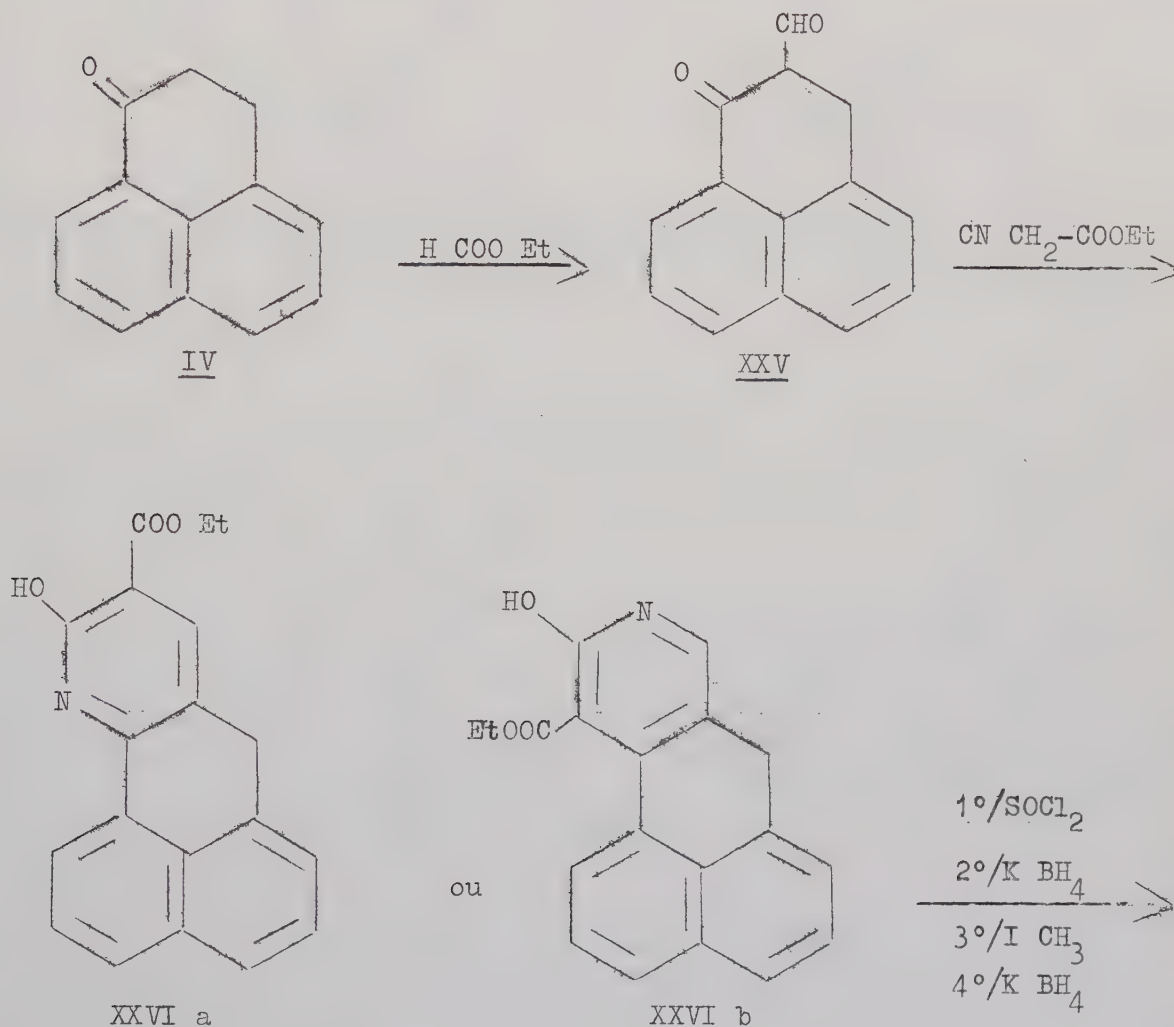


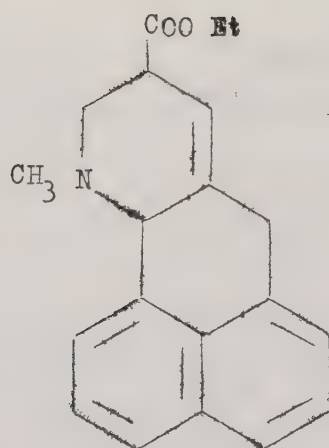
Nous aurions pu essayer les mêmes réactions avec notre produit. Nous aurions peut-être pu obtenir un dérivé N-éthyl au lieu du dérivé N méthyl escompté. Nous n'avons pas eu le temps d'effectuer ces synthèses.

2.2.5 - Quatrième voie d'accès envisagée :

A partir de la dihydro-2,3, formyl-2, phénalénone-1 (XXV).

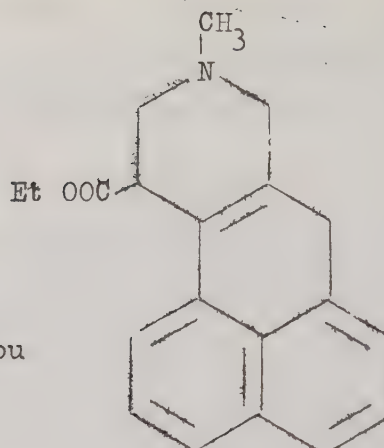
Enfin nous avons essayé de voir s'il était possible de condenser le cyanacétate d'éthyle sur la dihydro-2,3 formyl-2 phénalénone-1 (XXV) en vue d'obtenir :





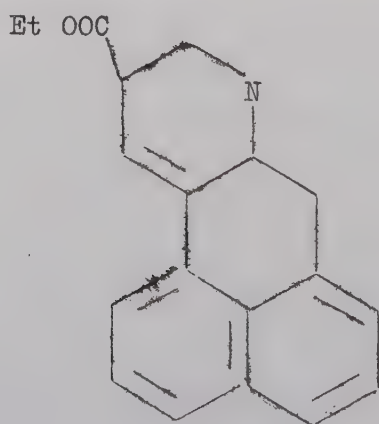
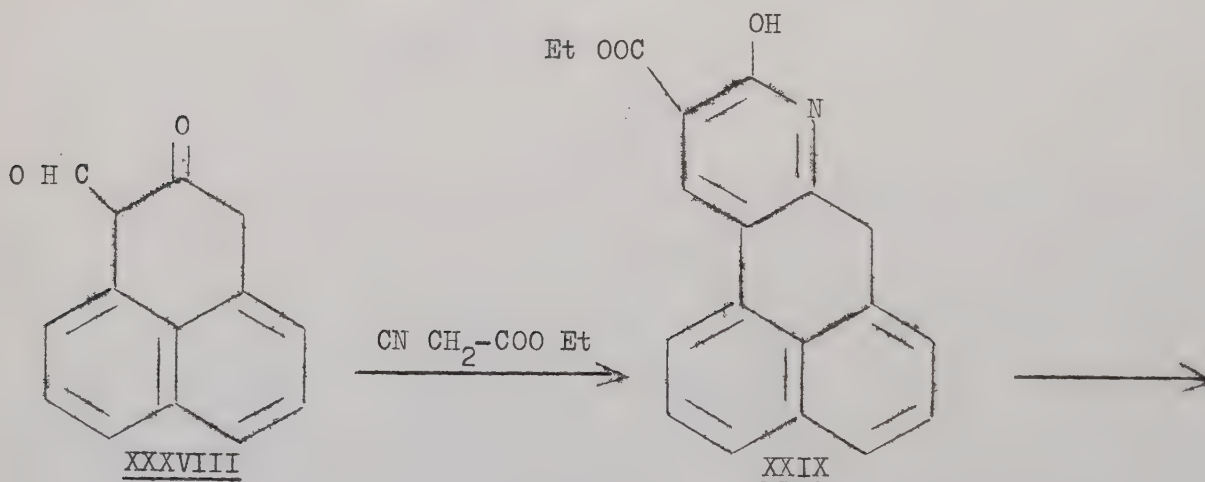
XXVIIa

ou



XXVII b

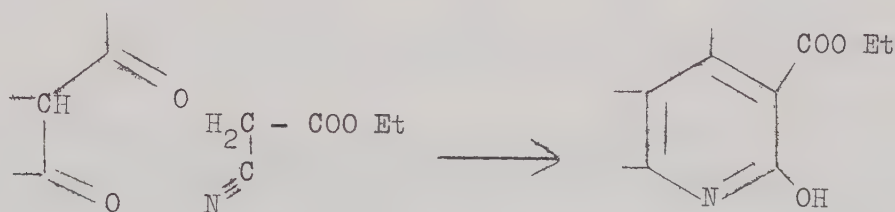
ce qui aurait permis d'espérer atteindre le produit désiré en partant de la dihydro-2,3 formyl-1 phénalénone-2 (XXVIII) suivant la réaction :



I

On sait qu'il est possible de formylser une cétone (ou un ester) qui possède des hydrogènes en α .

D'autre part les β dicétones réagissent avec le cyanacétate d'éthyle en donnant des carbéthoxy-3 pyridone-1 qui peuvent être réduits après alcoylation en alcoyl-1, carbéthoxy-3, 4 pipéridine. Cette réaction peut être représentée par l'équation générale :



Malheureusement nous n'avons pu isoler, malgré nos nombreuses tentatives, que très peu de produit dont l'analyse concorde avec la formule brute du dérivé souhaité (XXVII).

La dihydro-2,3 formyl-2 phénalénone-1 (XXV) n'est déjà obtenue qu'avec un rendement faible à partir de la phénalénone-1.

Les céto aldéhydes donnent un bon rendement en présence de pipéridine (175, 176, 177). Le groupe aldéhyde occupe généralement la position 4 dans le cycle pyridine formé (178, 179).

Dans notre cas le formyl-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 est peu stable. Notons que WOODWARD a eu les mêmes difficultés avec le benzoyl-1 formyl-4 oxo-5 hexahydro-1,2 2a 3-4-5 benz (c-d) indole et qu'il a utilisé le sel de sodium dans ses synthèses ultérieures. C'est pourquoi nous avons tenté une condensation en milieu hydroalcoolique entre le dérivé sodé et la formyl-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 et le cyanacétate d'éthyle mais la manipulation est difficilement reproductible, car, suivant les cas, le dérivé sodé est plus ou moins soluble et il nous est apparu qu'il fallait

l'utiliser immédiatement après sa préparation. Dans bien des cas nous avons obtenu des gommes difficilement purifiables qui, recristallisées dans un mélange benzène-hexane, laissent déposer des cristaux rouges fondant vers 280-290° dont l'analyse ne correspond pas au produit désiré et dont le spectre R.M.N. se révèle fort complexe.

Nous avons alors tenté une condensation dans l'éthanol en présence d'éthylate entre la formyl-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 et le cyanacétate sans grand résultat.

Devant ces échecs nous n'avons pas continué de recherche plus en avant, d'autant plus que les condensations ne nous conduisaient pas au noyau que nous désirions obtenir mais qu'elles devaient nous renseigner sur les possibilités d'obtention du noyau naphto (1-8 ; g-h) quinoléine à partir de la formyl-1 dihydro-2,3 phénalénone-2 (XXVIII) selon la réaction déjà décrite.

- A C T I O N P H A R M A C O L O G I Q U E

L'éthylamino-2 dihydro-2,3 phénalénol-1 (XXII) qui est un amino-alcool comme l'adrénaline s'est révélé être un hypertenseur très actif chez le lapin (18/kg i.v.).

Il est remarquable que ce produit qui ne possède pas d'hydroxyle aromatique comme l'adrénaline soit aussi actif.

3 - PARTIE EXPERIMENTALE

3.1 - BROMO-2 DIHYDRO-2,3 PHENALENONE-1 (V)

a) α chlorométhylnaphtalène : voir page 80

b) (naphtyl-1) -3, propionique (III)

A une solution refroidie, préparée par addition de 23 g (un atome gramme) de sodium dans 460 g d'alcool anhydre, on ajoute 320 g (deux moles) de malonate d'éthyle en quinze minutes. Après une heure au reflux, on additionne 176,5 g (une mole) d' α chlorométhylnaphtalène en quinze minutes puis on maintient au reflux pendant quatre à cinq heures. Après refroidissement, on constate qu'il suffit de 2 cm³ d'acide chlorhydrique pur pour amener le mélange à pH 6. L'alcool est éliminé sous vide. On additionne 200 cm³ d'eau et on extrait le produit avec de l'éther (400 cm³ puis deux fois 100 cm³). La phase éthérée est lavée à l'eau puis distillée.

On récupère d'abord le malonate en excès puis le produit cherché : Rdt = 70-80 %.

$Eb_{0,3} = 168-170^{\circ}$

$n_D^{23} = 1,574$

Litt. $Eb_{14} = 167-171^{\circ}$ (174)

215 g (0,72 mole) du diester sont hydrolysés par chauffage au reflux pendant quatre heures dans 800 cm³ d'une solution contenant 160 g de soude.

La solution jaune clair est amenée à pH 6-7. Des impuretés gommeuses sont filtrées, puis le filtrat est acidifié à pH 1 à chaud sous agitation. Le diacide qui précipite est essoré, lavé et séché à 90° sous 20 mm de mercure. Rdt = 99 %.

Le diacide est chauffé vers 180° au bain métallique. Le gaz carbonique part dès 140°. Rdt = 100 %.

Le produit est recristallisé dans un mélange benzène-méthanol (6-1).

Rdt = 70-80 % F = 156°

c) Chlorure de (naphtyl-1) -3 propionique :

Il est obtenu par action d'un excès de chlorure de thionyle sur l'acide au reflux pendant deux heures. Après élimination du chlorure de thionyle, le résidu est distillé : Rdt = 60-70%.

Eb₁ = 170-172° Litt.Eb₂ = 179-180° (195)

Le produit cristallise lentement en aiguilles violettes : F voisin de 30°C.

d) Dihydro-2,3 phénalénone-1 (IV)

67 g (0,50 mole) de chlorure d'aluminium anhydre sont additionnés à 600 cm³ de nitrobenzène bidistillé refroidi à 0° et sous agitation. L'appareil est alors mis sous vide (20 mm). 109 g (0,50 mole) de chlorure d'acide brut (obtenu à partir de 87 g d'acide avec 300 cm³ de chlorure de thionyle au reflux pendant une heure puis évaporation sous vide jusqu'à poids constant) dissous dans 100 cm³ de nitrobenzène, sont additionnés, sous agitation, en une heure, de façon à ne jamais dépasser 5°.

On laisse sous vide à 0° pendant une heure, puis de 0° à 20° pendant une heure, enfin à 20° pendant trois heures. Le mélange est versé sur 200 cm³ d'acide chlorhydrique pur et 100 g de glace. On ajoute 500 cm³ d'éther afin de pouvoir mieux effectuer les lavages. Après séparation de la phase organique, la phase aqueuse est lavée par trois fois 200 cm³ d'éther.

Les phases organiques réunies sont lavées :

1/ par deux fois 200 cm³ d'eau pH 1-2

2/ par quatre fois 100 cm³ d'une solution saturée de carbonate de sodium pH 12

3/ par cinq fois 100 cm³ d'eau pH 8.

Les eaux basiques acidifiées par HCl permettent de récupérer, après extraction à l'éther et évaporation de celui-ci, 3,2 g d'acide de départ :

$$F = 152-154^{\circ}$$

La phase organique est distillée sous vide, d'abord à 17 mm pour éliminer l'éther, puis sous 1 mm pour éliminer le nitrobenzène (toujours chauffer au bain-marie). Le résidu est ensuite distillé : Rdt=84%.

$$Eb_{0,8} = 143^{\circ} \quad F_{brut} = 80^{\circ}$$

$$Litt.Eb_{0,1} = 136-140^{\circ} \quad (194)$$

$$Litt.F = 85-86^{\circ} \quad (199)$$

Cette opération doit être menée dans la journée de façon à ne pas laisser la cétone en solution dans le nitrobenzène, car même en gardant la solution lavée, à 4° pendant une nuit, on constate la formation de boues et le rendement diminue notablement.

Si on essaye de cristalliser le résidu, directement après évaporation du nitrobenzène, on obtient un produit impur ce qui nécessite plusieurs cristallisations.

Par contre le produit distillé (60,8 g) repris dans 150 cm³ d'un mélange benzène-hexane (10-1) donne :

$$P = 43,4 \text{ g} \qquad F = 85^{\circ}$$

$$R \text{ cristallisation} = 73 \% \text{ soit un rendement global } 61,5 \%$$

Le spectre infrarouge en solution saturée dans l'hexane montre une très forte bande à 1720 et 1650 cm⁻¹.

Le spectre ultra-violet, en solution dans l'alcool (0,737 mg 100 cm³ d'alcool à 95°) montre quatre bandes à :

λ_{max}	=	215 m μ	ξ	=	34.000
λ_{max}	=	245 m μ	ξ	=	32.000
λ_{max}	=	317 m μ	ξ	=	8.200
λ_{max}	=	330 m μ	ξ	=	8.650

Il est facile de différencier la dihydro-2,3 phénalénone-1 de la phénalénone-1. En effet la première n'absorbe pas entre 350 et 400 m μ , alors que la seconde présente une bande intense entre 350 et 400 m μ .

Analyse : C₁₃H₁₀O

Calc. %	:	C	85,71	H	5,49
Tr.	:		85,72		5,37.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone (alcool à 95°)

$$F = 270^{\circ}$$

Analyse : C₁₉H₁₄N₄O₄

Calc. %	:	C	62,98	H	3,86	N	15,47
Tr.	:		62,84		4,00		15,37.

e.) Bromo-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 : (V)

A 36,4 g de dihydro-2,3 phénalénone-1 (0,2 mole) en solution dans 400 cm³ d'éther anhydre, on ajoute une solution de 32 g (0,2 mole) de brome dans 200 cm³ d'éther anhydre, à température ordinaire. Le produit cristallisé est filtré :

$$\text{Rdt} = 39 \% \quad F = 130^{\circ}$$

Analyse : C₁₃H₁₉BrO

Calc.% : Br 30,6

Tr. : Br 30,6.

Spectre U.V. (1,1 mg dans 100 cm³ d'alcool à 95°) :

$$\begin{array}{ll} \lambda_{\text{max}} = 250 \text{ m}\mu & \epsilon = 20.900 \\ \lambda_{\text{max}} = 360 \text{ m}\mu & \epsilon = 9.200 \\ \lambda_{\text{max}} = 395 \text{ m}\mu & \epsilon = 8.800 \end{array}$$

Le spectre ne varie pas en milieu acide, en milieu basique il apparaît une bande à 300 m μ ($\epsilon = 8.800$).

f.) Condensation de la bromo-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 avec le méthylamino propionitrile :

13,05 g (0,05 mole) du bromure sont additionnés à 12,6 g (0,15 mole) de α méthylamino propionitrile dans 100 cm³ d'alcool absolu. Le mélange est maintenu au reflux pendant huit heures. Après élimination de l'alcool, le mélange est repris dans l'éther, puis traité par trois fois 300 cm³ d'acide chlorhydrique normal. La phase aqueuse acide est neutralisée au carbonate de sodium (nous avons essayé aussi la soude normale pour mieux déplacer les amines, sans résultat), puis extraite à l'éther. Cette phase éthérée évaporée sous vide au bain-marie bouillant (pour éliminer le α méthylamino propionitrile), ne laisse rien dans le ballon. Par contre,

la phase étherée restant après les lavages à l'acide chlorhydrique, lavée à l'eau, puis distillée, laisse un résidu qui cristallise dans un mélange benzène-hexane :

$$P = 4,63 \text{ g} \qquad F = 158^{\circ}$$

$$F \text{ phénalénone-1} = 158^{\circ} \quad (200)$$

$$(\nu_{C=O})_{KBr} = 1643 \text{ cm}^{-1} \quad \text{Litt } (\nu_{C=O})_{\text{nujol}} = 1637 \text{ cm}^{-1} \quad (200)$$

et en ultra violet un maximum dans l'hexane à 365 m μ .

Devant cet échec nous avons essayé avec les mêmes quantités et le même solvant, une condensation en agitant quarante huit heures à la température ambiante.

Nous sommes arrivés au même résultat. De même en opérant avec du benzène anhydre à température ambiante ou à 80° avec les mêmes quantités de produit.

Nous avons essayé aussi d'additionner 0,05 mole du bromure à 0,05 mole de méthylamino propionitrile dans l'alcool à température ambiante puis agitation pendant vingt quatre heures. On ajoute 0,05 mole de bicarbonate de sodium puis on maintient au reflux pendant une heure.

Dans tous les cas nous n'avons jamais obtenu de produit de condensation.

Il est évident que l'énergie de résonnance du cycle du phénalène est bien supérieure à l'énergie du dihydrophénalène, ce qui explique ces échecs.

3.2 - METHYLAMINO-2 PHENALENONE-1 (X).

a) Phénalénone-1 (VIII).

Comme nous l'avons signalé, la phénalénone-1 est obtenue lors des essais de condensation de la bromo-2 dihydro-2, 3 phénalénone, avec une amine ;

- ou comme produit principal dans la préparation de la dihydro-2,3 phénalénone si l'on ne part pas de nitrobenzène fraîchement distillé.

- ou par condensation directe du glycérol sur le naphthal en présence de para nitro benzène sulfonate de sodium (180).

F = 158° Litt.F = 153-154° (180)

Les spectres infrarouges et ultra-violet, sont en accord avec la littérature.

Analyse : $C_{13}H_{18}O$

Calc.% : C 86,67 H 4,44

Tr. : 86,56 4,60

Spectre U.V. (1,3 mg dans 100 cm³ d'alcool à 95°).

$\lambda_{\max}$ = 258 m μ	ϵ = 21.200
$\lambda_{\max}$ = 363 m μ	ϵ = 12.500

b) Bromo-2 phénalénone-1 (181) (IX)

A 1,8 g (0,01 mole) de phénalénone-1 dans 100 cm³ d'acide acétique, on ajoute 3,2 g (0,02 mole) de bromo dans 10 cm³

d'acide acétique. Après une heure au bain-marie bouillant, on ajoute 10 cm³ d'eau froide: le produit cristallise.

Rdt = 57 % F = 153° (alcool à 95°)

Point de fusion mélangé avec de la phénalénone-1 : entre 100° et 110°.

Spectre U.V. (1,75 mg dans 100 cm³ d'alcool à 95°).

$\lambda_{\max}$ = 255 m μ ϵ = 12.400

$\lambda_{\max}$ = 365 m μ ϵ = 9.400

c) Méthylamino-2 phénalénone-1 (X).

1,295 g (0,005 mole) du bromure précédent sont mis avec 20 cm³ d'une solution aqueuse à 33 % de méthylamine et 60 cm³ d'alcool à 95°, dans un autoclave. On porte six heures à 80°.

Après évaporation de l'alcool, le résidu est repris par une solution d'acide chlorhydrique N et extrait à l'éther. La phase aqueuse acide est neutralisée au carbonate et l'amine extraite dans l'éther. La phase éthérée est enfin lavée à l'eau, filtrée, évaporée. Le résidu est recristallisé dans 20 cm³ d'alcool.

Rdt = 25 % F = 148°

Point de fusion mélangé avec la phénalénone-1 entre 110 et 120°. Point de fusion mélangé avec la bromo-2 phénalénone-1 130°.

Analyse : C₁₄H₁₁NO

Calc.%	:	C	80,43	H	5,26	N	6,70
Tr.	:		80,52		5,41		6,69.

Spectre U.V. (0,745 mg dans 100 cm³ d'alcool à 95°).

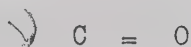
$\lambda_{\max}$	= 208 m μ	ϵ	= 38.400
$\lambda_{\max}$	= 232 m μ	ϵ	= 19.900
$\lambda_{\max}$	= 265 m μ	ϵ	= 15.700

En milieu basique il est impossible de déterminer un maximum au-dessous de 250 m μ tout au plus observe-t-on un point d'inflexion à 230 m μ (ϵ = 25.000), le maximum à 265 m μ est exalté (ϵ = 19.900).

En milieu acide on observe :

$\lambda_{\max}$	= 208 m μ	ϵ	= 32.500
$\lambda_{\max}$	= 228 m μ	ϵ	= 19.200
$\lambda_{\max}$	= 234 m μ	ϵ	= 19.200
$\lambda_{\max}$	= 254 m μ	ϵ	= 12.700
$\lambda_{\max}$	= 264 m μ	ϵ	= 12.500
$\lambda_{\max}$	= 358 m μ	ϵ	= 4.700

Spectre infrarouge dans le tétrachlorure de carbone :



phénalénone-1	1643 cm ⁻¹
bromo-2 phénalénone-1	1650 cm ⁻¹
méthylamino-2 phénalénone-1	1635 cm ⁻¹

d) Essais de réduction de la méthylamino-2 phénalénone-1 :

A 150 mg de méthylamino-2 phénalénone-1 dissous dans le méthanol, on ajoute du borohydrure de potassium en excès. Après deux heures de réaction, on constate que la solution est décolorée, on ajoute alors de l'eau et on recueille le produit qui cristallise.

T = 148° (alcool absolu)

Le spectre infrarouge est identique à celui du produit de départ.

Même résultat avec l'hydruure de lithium et d'aluminium dans l'éther anhydre.

e) Essais de condensation de la méthylamino-2 phénalénone-1 avec l'acrylate de méthyle.

A une solution de 239 mg (0,01 mole) d'amine dans 20 cm³ d'alcool absolu, on ajoute 430 mg (0,05 mole) d'acrylate de méthyle fraîchement distillé. On porte au reflux pendant huit heures. L'alcool et l'acrylate en excès sont éliminés sous vide. Le résidu est recristallisé dans 5 cm³ d'alcool absolu.

$$F = 148^{\circ}\text{C}$$

Le spectre infrarouge est identique à celui du produit de départ : il n'apparait pas de bande ester.

Il semble donc que la condensation n'ait pas lieu.

3.3. - AMINO-2 DIHYDRO-2,3 PHENALENONE-1 ET DERIVES.

a) Acétamido malonate d'éthyle : (XIII)

Il a été préparé selon la technique décrite dans "Organic Synthèse" (109).

b) Acétamido, (naphtyl-1) méthylène malonate d'éthyle (190) (XIV).

A une mole d'éthylate dans 500 cm³ d'alcool anhydre, on ajoute 217 g (une mole) d'acétamido malonate dissous dans 400 cm³

d'alcool anhydre. On maintient le mélange au reflux pendant deux heures. On additionne 195 g (1,1 mole) d' α -chlorométhyl-naphtalène dans 100 cm³. On maintient au reflux pendant trois heures. On laisse une nuit à température ambiante. On filtre le chlorure de sodium formé. On concentre le filtrat à 500 cm³ puis on ajoute 1.000 cm³ d'eau chaude. L'huile qui relargue cristallise lentement. Rdt = 60-70 %.

F = 104°

Litt.F = 104° (190)

Le rendement peut être augmenté à 90-95 % en concentrant les eaux mères : le produit obtenu, impur, est hydrolysé directement par la soude selon la technique décrite ci-dessous. Mais avant acidification, il est nécessaire de laver la phase aqueuse alcaline à l'éther afin d'éliminer les impuretés. On récupère ainsi une quantité d'acide aminé N acétylé non négligeable.

c) Acétamido-2-(naphtyl-1) - 3 propanoïque (108).

14,3 g du diester obtenu précédemment sont chauffés au reflux pendant deux heures dans 200 cm³ de soude N. Après refroidissement on acidifie lentement sous agitation violente avec 200 cm³ d'acide chlorhydrique N. Le produit qui cristallise est recristallisé dans un mélange alcool à 95° - eau (I-I). Rdt = 70 %

F = 184°

Litt.F = 184° (108)

Analyse : C₁₅H₁₅NO₃

Calc. % :	C 70,03	H 5,84	N 5,45
Tr. :	69,34	5,92	5,18

d) ((naphtyl-1) méthylène) - 4 méthyl-2 oxo-5 oxazoline-1,3 (XVI).

A 25,7 g (0,1 mole) du dérivé précédent, on ajoute 104 g (une mole) d'anhydride acétique. On chauffe doucement pour

dissoudre le produit puis on laisse trente minutes au reflux. On évapore ensuite l'anhydride acétique et l'acide acétique. Le résidu peut être utilisé brut pour la synthèse ultérieure. Rdt = 55 %.

$$Eb_1 = 185-190^\circ$$

Spectre infrarouge (en masse) :

$$\nu_{C=O} = 1820 \text{ cm}^{-1}$$

Analyse : $C_{15}N_{13}NO_2$: ce produit est très instable et après la distillation il faut le garder à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'eau.

Calc. %	:	N	5,86
Tr.	:		6,28

e) Acétamido-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 : (XVII).

A 4,05 g (0,03 mole) de chlorure d'aluminium dans 50 cm³ de tétrachloréthane, on ajoute 1,85 g (0,00775 mole) du dérivé précédent dissous dans 100 cm³ de tétrachloréthane.

On chauffe pendant deux heures à 60°. On refroidit à 0° et on verse dans 150 cm³ d'acide chlorhydrique normal à 0°. La phase organique est recueillie. La phase aqueuse est extraite à l'éther. Les extraits organiques sont réunis, lavés à l'eau. La phase organique est évaporée, les solvants sont éliminés sous vide. Le résidu est recristallisé dans 10 cm³ d'alcool à 95°. Rdt = 13 %.

$$F = 174^\circ$$

Analyse : $C_{15}H_{13}NO_2$

Calc. %	:	C	75,31	H	5,44	N	5,86
Tr.	:		74,71		5,59		5,87.

Par sublimation sous 0,1 mm à 120° on obtient :

$$F = 175^{\circ}$$

Analyse :

Tr. % : C 75,20 H 5,51 N 5,86

Spectre infrarouge : (K Br)

$$\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1695 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre ultra-violet dans l'alcool à 95°.

$$\begin{array}{ll} \lambda_{\text{max}} = 244 \text{ m}\mu & \epsilon = 19.500 \\ \lambda_{\text{max}} = 330 \text{ m}\mu & \epsilon = 6.700 \end{array}$$

ce spectre est très semblable à celui de la dihydro-2,3 phénalénone-1.

En milieu acide ce spectre est inchangé, par contre en milieu basique :

$$\lambda_{\text{max}} = 265 \text{ m}\mu \quad \epsilon = 19.000$$

comme pour la méthylamino-2 phénalénone-1.

Solubilité :

10 mg sont solubles à chaud dans 1 cm³ de benzène, mais par refroidissement à température ambiante il se forme des cristaux.

De même dans 0,5 cm³ de tétrachlorure de carbone, 10 mg sont solubles à chaud, à température ambiante il se forme des cristaux.

10 mg sont solubles à chaud et à température ambiante dans 0,5 cm³ d'alcool à 95°.

Oxydation :

200 mg du dérivé sublimé sont mis dans un mélange de 50 cm³ d'alcool, 50 cm³ de potasse à 20 %. On ajoute 50 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes. La température s'élève à 50° et se maintient seule pendant quarante cinq minutes. On la maintient ensuite pendant trois heures.

On acidifie avec 40 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N. Puis on laisse cristalliser lentement.

On récupère 79 mg d'un produit fondant vers 270°, dont l'analyse correspond à l'anhydride d'un diacide naphthalénique :

Analyse : C₁₂H₆O₃ (XXIII)

Calc. %	: C	72,72	H	3,03	N	0
Tr.	:	71,94		3,13		0

L'anhydride du dicarboxy-1,2 naphthalène fond entre 165 et 169°.

L'anhydride du dicarboxy-1,8 naphthalène fond suivant la littérature vers 270°. Un dosage par la soude nous a confirmé la masse molaire.

Nous pouvons donc dire que la cyclisation nous a conduit à l'acétamido-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 et non à l'acétamido-2 naphto (1,2 ; d) cyclopenténone-1.

f) Acétamido-2 dihydro-2,3 phénalénol-1 : (XXI).

A 1 g d'acétamido-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 dans 100 cm³ de méthanol, on ajoute 0,5 g de borohydrure de potassium. Après 2 heures à température ambiante, on ajoute de l'eau, puis on évapore à sec. Le résidu est extrait au tétrachlorure de carbone. Par cristallisation on obtient 342 mg de produit :

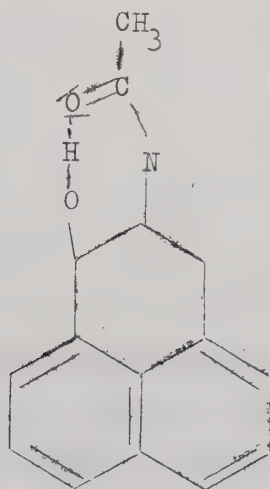
Rdt = 34 % F = 198°

Analyse : C₁₅H₁₅NO₂

Calc. %	: 74,68	H	6,22	N	5,81
Tr.	: 74,45		6,35		5,74

Spectre infrarouge :

Disparition de la bande à 1695 cm^{-1} du spectre du produit de départ mais légère augmentation de la bande à 3280 cm^{-1} . Si la bande OH n'apparaît pas à sa place normale ($3500\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$), il semble que ce soit dû à une forte liaison hydrogène inter ou intramoléculaire. D'après l'étude des modèles moléculaires on constate qu'il peut toujours exister des liaisons intramoléculaires du type :



que les deux substituants $-\text{OH}$ et $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ soient cis ou trans. Or on sait que la vibration d'un hydroxyle chélaté, comme c'est le cas ici est fortement perturbée(205).

Spectre ultra-violet :

Le spectre ne change pas, que le produit soit en milieu acide, basique ou neutre :

λ_{max}	=	224 m μ	ϵ	=	49.400
λ_{max}	=	273 m μ	ϵ	=	4.300
λ_{max}	=	283 m μ	ϵ	=	5.250
λ_{max}	=	295 m μ	ϵ	=	3.630

g) Ethylamino-2 dihydro-2,3 phénalénol-1 : (XXII).

A 2 g d'acétamido-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 dans 300 cm³ d'éther anhydre, on ajoute 0,636 g d'hydruure de lithium et d'aluminium. Après deux heures d'agitation à température ambiante, on décompose par 60 cm³ de potasse à 20 %. L'amine est extraite à l'éther. La phase étherée est lavée puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après filtration, par passage d'acide chlorhydrique gazeux, on récupère le chlorhydrate que l'on cristallise dans 10 cm³ d'alcool absolu.

Rdt = 12 % F = 166°

Analyse : C₁₅H₁₈Cl NO

Calc. %	:	C	68,31	H	6,83	N	5,31
Tr.	:		68,27		6,85		5,33.

h) Amino-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 : (XVIII)

500 mg d'acétamido-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 sont hydrolysés par chauffage au reflux dans 100 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N et 20 cm³ d'alcool à 95°. Après quarante cinq minutes, la solution est filtrée à chaud. L'alcool est évaporé. La phase acide est lavée avec sept fois 50 cm³ d'éther, puis neutralisée exactement à pH.7. Le produit est extrait par huit fois 50 cm³ d'éther. La phase étherée, neutre, est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. Après filtration, on fait passer de l'acide chlorhydrique sec. Le chlorhydrate qui se présente sous forme d'une gomme, est cristallisé dans l'alcool absolu (15 cm³).

Rdt = 25 % F = 157°

Analyse : C₁₃H₁₂Cl NO

Calc. %	:	C	66,81	H	5,14	N	6,00
Tr.	:		66,77		5,12		6,02

Spectre infrarouge du chlorhydrate dans le bromure de potassium :

$$\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1695 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\text{N}-\text{H}} = 3400 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre ultra-violet dans l'alcool à 95° :

$$\begin{array}{ll} \lambda_{\max} = 238 \text{ m}\mu & \epsilon = 18.250 \\ \lambda_{\max} = 330 \text{ m}\mu & \epsilon = 5.400 \end{array}$$

Spectre voisin de l'acétamido-2 dihydro-2,3 phénalénone-1.

En milieu basique ou acide le spectre est profondément modifié.

i) Essais de condensation d'un dérivé halogéné avec l'amino-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 :

A 4,67 g (0,02 mole) de chlorhydrate d'amino-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 dans 50 cm³ d'alcool à 95°, on ajoute 3,62 g (0,02 mole) de bromo dioxolane propanone, puis 3,36 g (0,04 mole) de bicarbonate de sodium. On chauffe au reflux pendant deux heures. Après refroidissement, on additionne 50 cm³ d'eau. A 4°C il se dépose 670 mg d'un produit fondant vers 290°, dont le spectre infrarouge ne présente plus de bande vers 1700 cm⁻¹ et dont l'analyse présente un important défaut en carbone par rapport au pourcentage théorique du dérivé attendu.

Les eaux mères sont évaporées. Le résidu traité pour en extraire l'amine, ne conduit à aucun dérivé aminé.

En opérant soit dans du benzène anhydre, soit dans un mélange alcool-eau (3-1), nous n'avons pu isoler de produit de condensation.

D'ailleurs, l'amino cétone libre de départ, chauffée dans l'alcool à 95° en présence de bicarbonate de potassium, conduit à un dérivé rouge fondant vers 290°.

Il semble donc qu'une réaction de dégradation importante du produit de départ ait lieu, ce qui pourrait être confirmé par les profondes modifications que subit le spectre ultra-violet de l'amino cétone en milieu acide ou basique.

3.4 - CARBETHOXY-9 HYDROXY-10 7 H NAPHTO (1,8 ; gh) QUINOLEINE (XXVII)

a) Formyl-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 : (XXV)

A 0,15 mole d'éthylate sec (préparé à partir de 3,45 g de sodium dans 100 cm³ d'alcool anhydre) dans 250 cm³ d'éther anhydre, on ajoute 18,2 g de dihydro-2,3 phénalénone-1 (peu soluble dans l'éther, environ 2 à 3 %) puis 18,5 g (0,25 mole) de formiate d'éthyle fraîchement distillé, dans 250 cm³ d'éther anhydre. Le mélange est chauffé au reflux pendant huit heures, sous agitation violente. Après refroidissement, on extrait le dérivé sodé par quatre fois 250 cm³ d'eau. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique et le produit extrait par trois fois 250 cm³ d'éther. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation, on obtient 16 g d'un résidu fondant vers 100°. Ce résidu, repris dans un mélange alcool à 95° hexane (1-2), laisse déposer des cristaux.

Rdt = 17 %

F = 111°

F avec la phénalénone-1 = 80°

F avec la dihydro-2,3 phénalénone-1 = 60°

Analyse : C₁₄H₁₀O₂

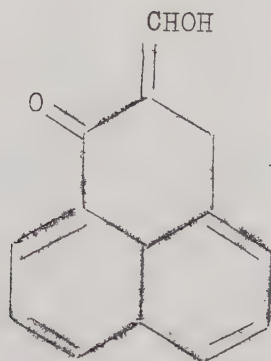
Calc. % : C 80,00 H 4,76

Tr. : 80,09 4,94

On constate que le spectre ultra-violet tend à se rapprocher de la phénalénone-1 par apparition d'une bande vers 380 mμ.

Quant au spectre infrarouge il ne présente plus un pic à 1700 cm⁻¹ comme dans le cas de la dihydro-2,3 phénalénone-1 mais deux pics à 1645 et 1620 cm⁻¹ se rapprochant ainsi de la phénalénone-1.

En conclusion, il semble que ce produit tend à exister sous la forme :



Le solvant de cristallisation, évaporé, laisse un résidu noir très soluble dans l'alcool à 95°, mais dont il est difficile d'obtenir une recristallisation.

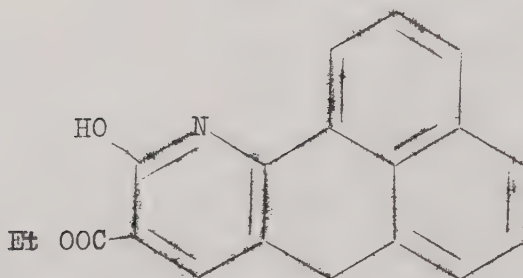
Nous avons alors essayé de faire la manipulation dans l'alcool absolu :

A 0,45 mole de sodium (obtenu à partir de 10,5 g de sodium) en solution dans l'alcool, on ajoute une solution de 72,8 g (0,4 mole) de dihydro-2,3 phénalénone-1 et 74 g (1 mole) de formiate d'éthyle dans 300 cm³ d'alcool anhydre. Après huit heures de réaction à température ambiante, on évapore l'alcool. On reprend le résidu par 250 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N. La phase aqueuse est extraite par trois fois 100 cm³ d'éther, la phase étherée, séchée, est évaporée. Le résidu recristallisé : Rdt = 20 %.

Nous voyons que le rendement en formyl-2 dihydro-2,3 phénalénone-1, reste faible.

Par contre, si on récupère le dérivé sodé qui précipite dans l'alcool (alors que tous les constituants sont solubles dans l'alcool), on aboutit à un rendement compris entre 80 et 90 %. Ce dérivé sodé est vert, sa solution aqueuse jaune, et il ne fond pas.

b) Carbéthoxy-9 hydroxy-10 7 H naphto (1,8 g-h)
quinoléine : (XXVII).



ESSAIS - I :

A 0,02 mole d'éthylate (obtenu à partir de 0,46 g de sodium et 50 cm³ d'alcool anhydre) on ajoute 4,2 g de formyl-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 (0,02 mole) puis 2,26 g de cyanacétate d'éthyle (0,02 mole). On agite au reflux pendant trente minutes, puis huit heures à température ambiante. Après acidification, le produit est filtré. Après recristallisation dans un mélange hexane-benzène, on obtient 0,93 g d'un produit fondant à 162°, dont nous n'avons jamais obtenu une analyse correcte.

ESSAIS - II :

A 11,6 g (0,05 mole) de dérivé sodé fraîchement préparé, dans 250 cm³ d'alcool, on ajoute 4,2 g (0,05 mole) de cyanacétamide. Après refroidissement, le produit (5,75 g) qui précipite est essoré, lavé à l'alcool, puis à l'éther anhydre : c'est un sel de sodium infusible, soluble dans l'eau. Par légère acidification d'une solution aqueuse, le produit précipite (400 mg). Il peut être recristallisé dans l'eau chaude.

$$F = 255^{\circ}$$

-Spectre U.V. : 420 m μ $\log I/I_0 = 0,59$
 250 m μ $\log I/I_0 = 0,76$

1 mg/100 cm³ d'alcool.

Analyse : $C_{17}H_{11}N_2O_3$

Calc. %	: C	73,65	H	3,97	N	5,05
Tr.	:	72,37		3,76		5,48

Ce produit dont nous n'avons pas une meilleure analyse, semble correspondre à l'acide : c'est-à-dire qu'il y aurait eu une hydrolyse du nitrile, ce que semble confirmer le spectre infrarouge dans lequel il n'y a pas de pic relatif au $-C\equiv N$. D'autre part, dans le cas du nitrile, le pourcentage théorique d'azote est de 10,85 %.

ESSAIS -- III :

2,32 g (0,01 mole) du dérivé sodé isolé précédemment, sont dissous dans 40 cm³ d'eau. La solution est filtrée puis lavée à l'éther. On ajoute 5 cm³ d'alcool à 95° puis 1,5 cm³ de cyanacétate. Sans chauffer, après une nuit sous agitation, on récupère un produit rouge. Il est purifié dans un mélange benzène-hexane (2-1).

Rdt = 9 % F = 184°

Analyse : $C_{19}H_{15}NO_3$

Calc. %	: C	74,75	H	4,92	N	4,59
Tr.	:	74,61		4,23		4,38

Le spectre infrarouge présente une bande à 1725 cm⁻¹ que l'on peut attribuer à la fonction pyridone.

3.5 - DERIVES DE LA PHÉNALÉNONE-1 QUI ONT ÉTÉ PRÉPARÉS.

- Phénalénone-1
- Bromo-2 phénalénone-1
- Méthylamino-2 phénalénone-1
- Dihydro-2,3 phénalénone-1
- Bromo-2 dihydro-2,3 phénalénone-1
- Acétamido-2 dihydro-2,3 phénalénone-1
- Amino-2 dihydro-2,3 phénalénone-1
- Acétamido-2,3 phénalénol-1
- Ethylamino-2 dihydro-2,3 phénalénol-1

C O N C L U S I O N

En nous appuyant sur la notion d'isostérie nous avons tenté la synthèse d'analogues, à noyau naphtyle, de la N diméthyl-tryptamine et de l'acide lysergique :

I - DANS UNE PREMIERE PARTIE NOUS AVONS PREPARE :

des (naphtyl-1) - 2 éthylamines substituées :

- a) soit sur l'azote : obtenues par réduction des (naphtyl-1) - 2 acétamides correspondants, par l'hydrure de lithium et d'aluminium ou par condensation du bromo-1 (naphtyl-1) - 2 éthane sur une amine primaire ou secondaire.
- b) soit en position 2 : obtenues par réduction des (naphtyl-1) - 2 éthane nitriles correspondants par l'hydrure de lithium et d'aluminium.

II - DANS UNE DEUXIEME PARTIE NOUS AVONS PREPARE :

- ($\pm$) méthyl-2 (naphthyl-1) - 2 N éthyl éthylamine
- ($\pm$) méthylamino-2 (naphtyl-1) - 1 propane
- ($\pm$) méthylamino-3 (naphtyl-1) - 2 butane

.../...

III - DANS UNE TROISIEME PARTIE NOUS AVONS PREPARE :

Des dérivés de la N (naphtyl-1) - 2 éthyl N méthyl β alamino, qui représentent des analogues à cycles C et D ouverts de l'acide lysergique.

IV - LES ESSAIS DE PREPARATION D'UN ANALOGUE COMPLET :

Isostère de l'acide lysergique, nous ont permis d'étudier des dérivés du phénalène.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- (1) A. HOFMANN,
Svensk. Kemisk. Tidskrift, 1960, 72, n°12, 723-747.
- (2) S. SZARA,
Psychotropic drugs, S. Garattini et V. Ghetti,
Ed. Milan, 1957, page 460.
- (3) A. HUXLEY,
-The doors of perception, Chatto et Vindaus,
Ed. Londres, 1954.
-Heaven and Hell, même Ed. 1956.
- (4) E. SPATH,
Monatsh. Chem., 1919, 40, 129.
- (5) A. HOFFER, H. OSMOND et J.R. SMYTHIES,
J. Mental. Scie., 1954, 100, 29.
- (6) H. OSMOND et J.R. SMYTHIES,
J. Mental. Scie., 1952, 98, 309.
- (7) A. STOLL,
Progress in the chemistry of natural products. Verlag,
Ed. Vienne, 1952, Vol. IX, page 114.
- (8) A.L. GLENN,
Quart. Rev. 1954, 8, 192.
- (9) R.B. WOODWARD et Coll.
J. amer. chem. Soc. 1954, 76, 5256.
- (10) A. STOLL et A. HOFMANN,
Z. Phys. Chem. (Leipzig), 1938, 251, 155.
- (11) A. STOLL et A. HOFMANN,
Helv. chim. Acta., 1943, 26, 944
" " 1955, 38, 521.
" " 1955, 38, 585
- (12) W.A. STOLL,
Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 1947, 66, 279.
- (13) STOWE,
Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe, 1959, 17, 248.

- (14) A. HOFMANN, R. HEIM, A. BRACK et H. KOBEL,
Experientia., 1958, 14, 107.
- (15) A. HOFMANN et Coll.
Experientia, 1958, 14, 397.
- (16) A. HOFMANN et Coll.
Helv. chim. Acta, 1959, 42, 1559.
- (17) MURPHEE, E.H. JENNEY et C.C. PFEIFFER,
The Pharmacologist., 1960, 2, 64.
- (18) W.H. PERKIN, R. ROBINSON et R.H.F. MANSKE,
J. chem. Soc., 1927, p.1-14.
- (19) E. SPATH et E. LEDERER,
Ber. 1930, 63, 120.
- (20) L.G. ABOOD, A.M. OSTFELD et J.H. BIEL,
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1958, 97, 483.
- (21) R. ADAMS, B.R. BAKER et R.B. WEARN,
J.amer.chem. Soc. 1940, 62, 2204.
- (22) R. GHOSH, A.R. TODD et S. WILKINSON,
J. chem. Soc. 1940.
- (23)
a A. HOFMANN et H. TSCHERTER,
Experientia, 1960, 16, 414.
- (23)
b A. HOFMANN et A. CERLETTI,
Deut. Med. Wochsch, 1961, 86, 1-9.
- (24) D.F. DOWNING,
Quart. Rev. 1962, XVI, n°2, 133-162.
- (25) W.A. JACOBS et L.C. CRAIG,
J. Biol. Chem. 1934, 104, 547.
- (26) A. STOLL, A. HOFMANN et F. TROXLER,
Helv. chim. Acta, 1949, 32, 506.
- (27) F.C. UHLE et W.A. JACOBS,
J. org. Chem., 1945, 10, 76.
- (28) R.B. WOODWARD et Coll.
J.amer.chem. Soc. 1956, 78, 3087-3114.

- (29) J.C. CRAIG et Coll.,
Aust. J. Chem. 1959, 12, 447-52, Chem. Abstr. 1960, 54, 2280 a.
" 1959, 12, 453-57, Chem. Abstr. 1960, 54, 2280 i.
" 1960, 13, 463, Chem. Abstr. 1961, 55, 10397é.
" 1961, 14, 84-89, Chem. Abstr. 1961, 55, 15544g.
- (30) Z. HORII et Coll.,
Yakugaku Zasshi, 1961, 81, 636-39, Chem. Abstr. 1961, 55, 23560d.
" 1961, 81, 1781-91, Chem. Abstr. 1963, 58, 487 d.
" 1962, 82, 706-710, Chem. Abstr. 1963, 58, 4643 a.
" 1962, 82, 710- , Chem. Abstr. 1963, 58, 5629 a.
" 1963, 83, 930- , Chem. Abstr. 1964, 60, 4506 h.
- (31) C.W. WHITTLE et R.N. CASTLE,
Journal of pharmaceutical Sciences, 1963, 52, n°7, 645.
J. org. Chem. 1959, 24, 1189.
- (32) J.E. GEARIEN et K.J. LISKA,
J. amer. chem. Soc. 1954, 76, 3554-3555.
- (33) A.P. PHILIPS, R. BALTZLY et V. DVORKOVITZ,
J. amer. chem. Soc. 1949, 71, 1162.
- (34) A.P. PHILIPS et R. BALTZY,
J. Amer. chem. Soc., 1949, 71, 3419-3421.
- (35) A.P. PHILIPS,
J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 3298.
- (36) WELCOME FOUNDATION Ltd,
Brit. 587.244 (18 Avril 1947)
Chem. Abstr. 1948, 42, P 209 h.
- (37) A. LASSLO, P.D. WALLER et Q.J. EPPERSON,
J. Med. Chem. U.S.A. 1963, 6, n°1, 26-28.
- (38) H. PINHAS,
Thèse de 3e cycle, Paris, 1963.
- (39) M. DREUX,
Thèse Docteur de l'Université de Lyon, 1961.
- (40) G. GRENIER,
Thèse Docteur de l'Université de Lyon, 1964.

- (41) F. TROXIER, A. HOFMANN,
Helv. chem. Acta., 1957, 40, p.1706,1721,2160.
- (42) A. CERLETTI,
Neuropsychopharmacology P.B. Bradley, P. Deniker et
C. Radouco-Thomas, Ed.
Rome, 1958, p.117-123.
- (43) E. ROTHLIN,
Psychotropic drugs, S. Garrattini et V. Ghetti, Ed.
Milan, 1957, p.36.
- (44) I. LANGMUIR,
J. amer. chem. Soc., 1919, 41, 868 et 1543.
- (45) G.N. LEWIS,
J. amer. chem. Soc., 1916, 38, 762.
- (46) P. MEUNIER,
Bull. Soc. chim., 1945, 12, 522.
- (47) W. STEINKOPF et OSE,
Ann. chem., 1926, 448, 205.
- (48) C. MENTZER et C. BEAUDET,
C.R. Acad. Sci., 1952, 234, 745.
Bull. Soc. chim. Biol. 1952, 34, 952-956.
- (49) C. MENTZER et Coll.
Bull. Soc. chim., 1946, 13, 271.
- (50) T. WAGNER-JAUREGG, H. ARNOLD et P. BORN,
Ber. 1939, 72, 1552.
- (51) S. SZARA,
Experientia, 1956, 12, 441.
" 1961, 17, 76.
Psychotropic drugs, S. Garrattini et V. Ghetti, Ed.
Milan, 1957, p.460.
- (52) A. SAI-HALASZ, G. BRUNEKER et I. SZARA,
Psychiatrie et Neurologie, 1958, 135, 285-301.
- (53) A. SAI-HALASZ,
Experientia, 1962, 18, 137.

- (54) B.A. WHITTLE et E.H.P. YOUNG,
Journal of Medicinal chemistry, 1963, 6, 378.
- (55) M. JULIA et J. IGNOLEN,
Bull. Soc. chim., 1962, 5, 1056.
- (56) M. JULIA et J. et H. IGNOLEN,
Bull. Soc. chim., 1962, 5, 1960.
- (57) M. JULIA et J. BAGOT,
Bull. Soc. chim., 1964, 8, 1925.
- (58) M. JULIA, J. BAGOT et O. SIFFERT,
Bull. Soc. chim., 1964, 8, 1939.
- (59) J. W. BLACK et J.S. STEPHENSON,
Lancet, 1962, 2, 311.
- (60) A.C. DORNHORST et B.F. ROBINSON,
Lancet, 1962, 2, 314.
- (61) J. MEIER,
Bull. Soc. chim. 1962, 2, 290.
- (62) F.C. UHLE et S.H. ROBINSON,
J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 3544.
- (63) F.C. UHLE et L.S. HARRIS,
J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 102.
- (64) H. BADER et W. OROSHNICK,
J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 5686.
- (65) J. A. MOORE et E.C. CAPALDI,
J. org. chem., 1964, 29, 2860.
- (66) M. AKKERMANN et H. VELDSTRA,
Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 1954, 73, 629.
- (67) H. PLIENINGER et T. SUCHIRO,
Chem. Ber., 1954, 87, 882.
- (68) F.R. ATHERTON et Coll.,
Chem. and Ind., 1953, p.1151.
- (69) G.B. MARINI-BETTOLO, S. CHIAVARELLI et F. BOVET-NITTI,
Gazz. chim. ital. 1951, 81, 587.

- (70) G.B. MARINI-BETTOLO, S. CHIAVARELLI et D. BOUVET,
Gazz. chim. ital., 1950, 80, 281.
- (71) F. BOVET-NITTI,
R.C. Ist. Sup. Sanit., 1952, 15, 989.
- (72) J. LEHRFELD, A.M. BURKMAN et J.E. GEARIEN,
J. Med. Chem., 1964, 7, 150.
- (73) H. PLIENINGER,
Chem. Ber., 1953, 86, 25.
- (74) K. HOHENLOHE-OEHRINGER et Coll.
Monatsh. Chem., 1961, 92, 313.
- (75) H. PLIENINGER et Coll.,
Chem. Ber., 1958, 91, 1898.
- (76) A. LASSLO et Coll.
J. Med. Chem., 1960, 2, 617.
- (77) K.O. HAUSTEIN,
-Naturwissenschaften, 1959, 46, 450.
-Arch. Intern. Pharma. 1960, 128, 500-510.
- (78) W. VOIGTLANDER,
Pharmazie, 1959, 14, 318-321.
" 1959, 14, 321-322.
- (79) G.N. WALKER et B.N. WEAVER,
J. org. Chem., 1961, 26, 4441.
- (80) V.U. ZAKUSOV,
Pharmacologie et Toxicologie,
U.R.S.S., 1964, 27, n°1, 107-21
- (81) J. DELAY et P. DENIKER,
Méthodes chimiothérapiques en psychiâtrie,
Ed. Masson, Paris, 1961.
- (82) J. DELAY,
Neuropsychopharmacology,
Ed. Elsevier, Londres, 1959, p.167.
- (83) P.K. GESSNER et I.H. PAGE,
Ann. J. Physiol., 1962, 203, 167-72.

- (84) S. SZARA et E. HEARST,
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1962, 96, 134-141.
- (85) T. KRALT et Coll.,
Nature, 1960, 188, 1108-1109.
- (86) S. SIEGEL, W.M. BOYER et R.R. JAY.
J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 3237.
- (87) M. MOUSSERON et N.P. DU.,
Bull. Soc. chim., 1948, (5), 15, 91-96.
- (88) S.O. LAWESSON,
Acta. chem. scand., 1958, 12, 1-7.
- (89) A.I. VOGEL,
Practical Organic Chemistry, 3ème édition,
1956, p.537.
- (90) H. GILMAN et J.E. KIRBY,
J. amer. chem. Soc., 1929, 51, 3475-3478.
- (91) A.L. WILDS,
J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 1421-1429.
- (92) J.W. COOK et C.L. HEWET,
J. chem. Soc., 1933, p.1098-1111.
- (93) J. HOCH,
Bull. Soc. chim., 1938, (5), 5, 264-276.
- (94) V. GRIGNARD,
C.R. Acad. Sci., 1905, 141, 45.
- (95) M.S. NEWMAN,
J. org. Chem., 1944, 9, 518-528.
- (96) YOSHIRO OGATA et JIRO ISHIGURO,
J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 4302.
- (97) Y. YAMAZKI, T. ISHII, M. ISHIBASHI et I. KUBO,
Yûki Gôsei Kagaku Kyôkaishi, 1960, 18, 198-202.
Chem. Abstr., 1960, 54, 10992 f.
- (98) W.R. TOMLINSON, (to American Cyanamid Co)
U.S. 2.361.576 ; Chem. Abstr., 1945, 39, 2296.
- (99) A.I. VOGEL,
Practical Organic Chemistry, 1956, p.540.

- (100) H. DE POMMEREAU,
C.R. Acad. Sci., 1922, 175, 105.
- (101) L. FRIEDMAN,
Abstracts of paper, 116ème Meeting de
American Chemical Society, Atlantic City
(N.J.) Septembre 1949.
- (102) V.M. MICOVIC et M.L. MIHAILOVIC,
J. org. Chem., 1953, 18, 1190.
- (103) M. MOUSSERON et Coll.,
Bull. Soc. chim., 1952, (5), 12, 1042.
- (104) R.F. NYSTROM et W.G. BROWN,
J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 3738.
- (105) N.G. GAYLORD,
Experientia, 1954, 10, 166.
- (106) N.G. GAYLORD,
Experientia, 1954, 10, 423.
- (107) S. CASADIO, G. PALA, T. BRUZZESE, et E. MARAZZIUBERTI,
II Farmaco., 1962, 17, (10), 797.
- (108) G. DARZENS et A. LEVY,
C.R. Acad. Sci., 1936, 202, 73.
- (109) A.I. VOGEL,
Practical Organic Chemistry, 3ème édition,
1956, p.736.
- (110) A.I. VOGEL,
Practical Organic Chemistry, 3ème édition,
1956, p.763.
- (111) A.I. VOGEL,
Practical Organic Chemistry, 3ème édition,
1956, p.367.
- (112) H. PACHECO et R. GAIGE,
Bull. Soc. chim., 1965, p.861.
- (113) G. PALA, T. BRUZZESE et A. MANTEGANI,
II Farmaco., 1964, 19, (3), 235.
- (114) S. CASADIO, G. PALA et T. BRUZZESE,
II Farmaco., 1962, 17, (II), 871.

- (115) K. EITER et E. MRASAK,
Monatsh. Chem. 1952, 83, 915.
- (116) P.E. NORRIS et F.F. BLICKE,
J. Amer. Pharm. Assoc., 1952, 41, 637.
- (117) R.H. JONES, H.B. HENBEST, G.T. SMITH et J.A. BENTLEY,
Nature, 1952, 169, 485.
- (118) M. SEKIYA,
J. pharm. Soc. Japan, 1950, 70, 520.
- (119) S. RAJAGOPALAN,
J. indian. chem. Soc., 1940, 17, 567.
- (120) S. RAJAGOPALAN et K. VENKATACHALANI,
Current Sci., 1944, 13, 232.
- (121) E. PROFFT et M. BIEDERMAN,
J. Prakt. Chem. 1961, 15, 54.
- (122) J. MATHIEU et J. WALLS,
Bull. Soc. chim., 1957, 24, 1511.
- (123) J. OKAMIYA,
Nippon Kagaku Zasshi, 1959, 80, 903.
Chem. Abstr. 1961, 55, 5471 h.
- (124) I.P. TSURERVANIK et A.S. BANK,
Uzbeksk. Khim. Zh., 1961, n°3, 41.
Chem. Abstr., 1962, 57, 7187 a.
- (125) H. DE POMMEREAU,
C.R. Acad. Sci., 172, 1503.
- (126) M. BORY et C. MENTZER,
Bull. Soc. chim., 1953, p.814.
- (127) Instituto de biologia y sueroterapia,
Brevet espagnol, 193.150, 20 mai 1950.
Chem. Abstr., 1952, 46, P 11.237 g.
- (128) K.SCHISHIDO et S. KUKITA,
J. Soc. Chem. Japan, 1945, 48, 34.
C.R. Acad. Sci. , 1921, 172.
- (129) YO. KURIAKI,
J. pharm. Soc. Japan, 1944, 64, 128.
Chem. Abstr., 1951, 45, 2898 i.

- (130) SVEN OLOV LAWESON,
Acta chem. scand., 1958, 12, 17.
- (131) M.S. NEWMAN et T.J. O'LEARY,
J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 258.
- (132) V.R. LIKHTEROV et V.S. ETLIS,
Zhur. Obshchei. Kim, 1957, 27, 2867.
Chem. Abstr., 1958, 52, 808 21.
- (133) C. MENTZER et D. PILLON,
Bull. Soc. chim., 1950, p.810.
- (134) TIFFENEAU et DAUDEL,
C.R. Acad. Sci., 1908, 147, 679.
- (135) W.E. BACHMAN, J.W. COOK, C.L. HEWET et J. IBALL,
J. chem. Soc., 1936, 60, 54.
- (136) A.I. VOGEL,
Practical Organic Chemistry, 3ème édition,
1956, p.277.
- (137) D.J. CRAM et F.A.A. ELHAFEZ,
J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 5828.
- (138) G. BARGER et H.H. DALE,
J. Physiol., 41, 19.
Chem. Abstr., 1911, 5, 109.
- (139) P. GAGNIANT, C. MENTZER et BUU HOI,
Bull. Soc. chim., 1943, 10, 145.
- (140) J.D.P. GRAHAM et G.W.L. JAMES,
J. Med. Pharm. chem., 1961, 3, 489.
- (141) C. TANRET,
C.R. Acad. Sci., 1875, 81, 896.
- (142) A. STOLL,
Brevet suisse., 79.879, Schweiz. Med. Wschr.
1921, 51, 525.
- (143) A. STOLL,
Fortschr. chem. Organischer Naturstoffe,
1952, 9, 114.

- (144) A. STOLL,
Progress en Allergy, 1952, 3, 388.
- (145) A. STOLL, E. BURCKARDT,
C.R. Acad. Sci., 1935, 200, 1680.
Bull. Sci. Pharmacol., 1935, 42, 257.
- (146) A. STOLL, E. BURCKARDT,
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 1937, 250 1
- (147) A. STOLL, A. HOFMANN,
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 1938, 251, 155.
Helv. chim. Acta., 1943, 26, 944.
- (148) A. STOLL et A. HOFMANN,
Helv. chim. Acta., 1943, 26, 1570.
- (149) A. STOLL, A. HOFMANN et F. TROXLER,
Helv. chim. Acta., 1949, 32, 506.
- (150) A. STOLL, J. RUTSCHMANN et N. SCHLIENTZ,
Helv. chim. Acta., 1950, 33, 375.
- (151) A. STOLL, A. HOFMANN, et T. PETRZILKA,
Helv. chim. Acta., 1951, 34, 1544.
- (152) A. STOLL, J. RUTSCHMANN et A. HOFMANN,
Helv. chim. Acta., 1955, 37, 820.
- (153) E. ROTHLIN,
Arch. Int. Pharmacodyn., 1923, 27, 459.
Klin. Wsche., 1925, 4, 1437.
- (154) E. ROTHLIN,
Bull. gen. Thérap., 1925, 176, 416.
J. Pharmacol. (Am.), 1929, 36, 657.
- (155) E. ROTHLIN,
Schweiz. Méd. Wschr., 1934, 64, 188.
- (156) E. ROTHLIN,
C.R. Soc. Biol., 1935, 119, 1302.
- (157) E. ROTHLIN,
Arch. Gynäk., 1937, 166, 89.

- (158) E. ROTHLIN,
Helv. Physiol. Acta., 1944, 2, C, 48.
- (159) E. ROTHLIN,
Schweiz. Méd. Wschr., 1946, 76, 1354.
- (160) E. ROTHLIN,
Bull. Acad. Suisse Sc. Méd., 1946, 1947, 2, 249.
- (161) E. ROTHLIN, A. CERLETTI,
Verh. Deutch. Ges. Kreisf. forsch, 1949, 15, 158.
- (162) E. ROTHLIN et R. BIRCHER,
Progr. Allergy, 1952, 3, 434.
- (163) E. ROTHLIN, et A. CERLETTI,
Helv. Physiol. Acta., 1952, 10, 319.
- (164) E. ROTHLIN et A. CERLETTI,
Zschr. Exper. Méd., 1953, 122, 335.
- (165) E. ROTHLIN et A. FANCHAMPS,
Revue de Pathologie générale et comparée,
1955, 55, 1427.
- (166) L.N. VAUQUELIN,
Ann. chim. phys., 1816, 3, 337.
- (167) Y. GAULT et H. FELKIN,
Bull. Soc. chim., 1965, p.742.
- (168) P.V.R. SCHLEYER, C. WINTNER, D.S. TRIFAN et R. BACSKAI,
Tetrahedron Letters, 1959, 14, 1-7.
- (169) H.E. AUDIER, H. FELKIN, M. PETIZON et W. VETTER,
Bull. Soc. chim., 1965, p.3236.
- (170) I. ELPHINOFF-FELKIN et H. FELKIN,
Bull. Soc. chim., 1957, p.1150.
- (171) M. GOLMANN,
J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 4032.
- (172) P.T. FRANGOPOL, A.T. BALABAN, L. BUCHTEN-BARLADEANV et
E. CIORANESCU,
Tetrahedron, 1961, 16, 59.
- (173) L. SCHMERLING, J.P. WEST et R.W. WELCH,
J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 576.

- (174) A. BUBENIK,
Sbornik Ceskolov. Akad. Zemedilske,
1941, 16, 56.
Chem. Zbl., 1941, 2, 209.
- (175) R. MARIELLA,
J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 2670.
- (176) A. TRACY et R. ELDERFIELD,
J. org. Chem., 1941, 6, 63.
- (177) W. WENNER et J. PLATI,
J. org. Chem., 1946, 11, 751.
- (178) U. BASU,
J. Indian. Soc., 1930, 7, 481.
- (179) H. PINHAS,
Thèse es Sciences, Paris, 1965, n° 5341.
- (180) F. FIESER et B. HERBERG,
J. amer. chem. Soc., 1938, 60, 1658.
- (181) L.F. FIESER et L.W. NEWTON,
J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 920.
- (182) C.A. GROB et J. VOLTZ,
Helv. chim. Acta., 1950, 33, 1796.
- (183) F.C. UHLE,
J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 2402.
- (184) J.A. BARLTROP et D.A.H. TAYLOR,
J. chem. Soc., 1954, p.3399 et 3403.
- (185) H. PLIENINGER,
Ber. 1953, 86, p.25 et 404.
- (186) H. PLIENINGER et T. SUEHIRO,
Ber. 1955, 88, 550.
- (187) H. PLIENINGER et G. WERST,
Ber. 1956, 89, 2783.
- (188) A. STOLL, T. PETRZILKA et J. RUTSCHMANN,
Helv. chim. Acta., 1952, 35, 1249.
- (189) A.J. ZAMBITO et R. STUBBINGS,
"Organic Syntheses", 1960, 40, 21.

- (190) H. ERLÉNMEYER et W. GRUBENMANN,
Helv. chim. Acta., 1947, 30, 297.
- (191) F. MAYER et O. SCHNECKO,
Ber., 1923, 56, 1413.
- (192) F.F. BLIKE et E. MONROE,
J. amer. chem. Soc., 1939, 61, 91.
- (193) A.J. HILL et M.C. FERNALD,
Brevet U.S., 2.119.077,
Chem. Abstr., 1938, 32, 5582⁻⁵.
- (194) L.F. FIESER et M.D. GATES,
J. amer. chem. Soc., 1940, 62, 2335.
- (195) G. DARZENS et A. LEVY,
C.R. Acad. Sci., 1935, 201, 902.
- (196) J.W. COOK et C.L. HEWET,
J. chem. Soc., 1934, p.368.
- (197) K.G. RUTERFORD et C.L. STEVENS,
J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 3278.
- (198) G. STORK et H. CONROY,
J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 4743.
- (199) F. MAYER et A. SIEGLITZ,
Ber. 1922, 55B, 1835-1859.
- (200) Z. HORII, T. WATANABE, T. KURIHARA et Y. TAMURA,
Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 1965, 13, (4) 420-426.
Chem. Abstr. 1965, 63, 6974 f.
- Z. HORII,
Brevet Japonais 28.589 (65), 18 décembre,
Appl. 22 octobre 1963.
Chem. Abstr. 1966, 64, 9692 g.
- (201) H. VOLLMANN, H. BECKER, M. CORELL, H. STREECK et G. LANGBEIN,
Ann. 1937, 531, 1-159.
Chem. Abstr., 1938, 32, 150.
- (202) K. OTA,
Yakugaku Zasshi, 1965, 85, n°1, 14-20 et 21-27.
Chem. Abstr., 1965, 62, 14.590 b et 14.590 e.

- (203) Extraits de Psychotropic drugs
S. Garrattini et V. Ghetti, Ed.
Milan , 1957.

Neuropsychopharmacology
Elsevier. ed., Londres, 1959.
- (204) L.J. BELLAMY,
The infrared-red spectra of complex molecules.
Methuen et Co. Ed. London, 1962, p.104.
- (205) W.E. ROSEN et M.J. GEEN,
J. org. Chem., 1963, 28, 2797.
- (206) W.E. ROSEN, L. DORFMANN et M.P. LINFIELD,
J. org. Chem., 1964, 29, 1723.
- (207) W.C. DAUBEN, G.J. FONKEN, D.S. NOYCE,
J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 2579.
- (208) J. BOOTH, E. BOYLAND et E.E. TURNER,
J. chem. Soc., 1950, p.1188.
- (209) J. MATHIEU et A. ALLAIS,
Principes de synthèse organique. Masson et Cie Ed.
Paris 1957, p.452.

TABLE DES MATIERES

Pages

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES SUR LES PSYCHODYSLEPTIQUES ET

IDEES DIRECTRICES

1

1 - INTRODUCTION.

5

1.1 - Généralités sur les psychotropes.

5

1.2 - Groupes de substances psychotropes.

5

1.3 - Les psychodysleptiques.

7

1.3.1 - Introduction.

7

1.3.2 - Les principaux psychodysleptiques.

7

1.3.3 - Action des psychodysleptiques
chez l'animal et moyens d'étude.

17

1.3.4 - Conclusion.

20

2 - IDEES DIRECTRICES.

21

2.1 - Introduction.

21

2.2 - Analogues déjà synthétisés.

23

2.3 - Conclusions.

27

CHAPITRE SECOND

SYNTHESES DE (NAPHTYL-1) -2 ETHYLAMINES

35

1 - INTRODUCTION.

37

	Pages
2 - <u>SYNTHESE des (NAPHTYL-1) -2 ETHYLAMINES .</u> substituées sur l'azote	40
2.1 - A partir du bromo-1 (naphtyl-1) -2 éthane. Procédé A	40
2.1.1 - Tableau synoptique.	40
2.1.2 - Bibliographie.	41
2.2 - A partir du chlorure de (naphtyl-1) -2 éthanoïque Procédé B	45
2.2.1 - Tableau synoptique.	45
2.2.2 - Bibliographie	46
3 - <u>($\pm$) ALCOYL-2 (NAPHTYL-1) -2 ETHYLAMINES.</u>	55
3.1 - Tableau synoptique.	55
3.2 - Bibliographie.	58
4 - <u>TRIMETHOXY-3', 4', 5' BENZAMIDE DES ($\pm$) (NAPHTYL-1) -2 ETHYLAMINES.</u>	62
5 - <u>(NAPHTYL-1) -2 ETHYLAMINES DI OU TRI SUBSTITUEES.</u>	63
5.1 - Bibliographie.	66
5.2 - ($\pm$) méthyl-2 (naphtyl-1) -2 N méthyl-éthylamine.	67
5.2.1 - Tableau synoptique.	67
5.3 - ($\pm$) méthylamino-2 (naphtyl-1) -1 propane.	68
5.3.1 - Tableau synoptique.	69
5.3.2 - Bibliographie.	69

	Pages
5.4 - Méthylamino-3 (naphtyl-1) -2 butane.	70
5.4.1 - Tableau synoptique.	71
5.4.2 - Bibliographie.	71
6 - <u>ACTION PHARMACODYNAMIQUE.</u>	75
7 - <u>PARTIE EXPERIMENTALE.</u>	
7.1 - (naphtyl-1) -2 éthylamines substituées sur l'azote.	77
7.1.1 - Procédé A.	77
7.1.2 - Procédé B.	39
7.2 - ($\pm$) alcoyl-2 (naphtyl-1) -2 éthylamines.	83
7.3 - Triméthoxy-3', 4', 5' benzamide des ($\pm$) (naphtyl-1) -2 éthylamines.	85
7.4 - ($\pm$) (naphtyl-1) -2 éthylamines di ou trisubstituées.	86
7.4.1 - ($\pm$) méthyl-2 (naphtyl-1) -2 N méthyl-éthylamine.	86
7.4.2 - ($\pm$) méthylamino-2 (naphtyl-1) -1 propane.	88
7.4.3 - ($\pm$) méthylamino-3 (naphtyl-1) -2 butane.	92

C H A P I T R E T R O I S I E M E

<u>PREPARATION D'AMIDES OU ESTERS DE DIFFERENTES</u> <u>($\pm$) N-METHYL N ((NAPHTYL-1) -2 ETHYL) β ALANINES</u>	97
---	----

1 - <u>BIBLIOGRAPHIE.</u>	99
2 - <u>TABLEAU SYNOPTIQUE.</u>	101

	Pages
3 - <u>MODE OPERATOIRE et CORPS SYNTHETISES.</u>	107
3.1 - Procédé A.	107
3.2 - Procédé B.	108
3.3 - Procédé C.	109

C H A P I T R E Q U A T R I E M E

ESSAIS DE PREPARATION DE DERIVES DE

NAPHTO (1-8 ; g-h) QUINOLEINE

	111
1 - <u>BUT.</u>	113
2 - <u>IDEES DIRECTRICES.</u>	115
2.1 - Nomenclature des produits cités.	115
2.1.1 - Phénalénone-1.	115
2.1.2 - 7-H naphto (1-8 ; g-h) quinoléine.	116
2.2 - Idées directrices.	117
2.2.1 - Etude de la synthèse réalisée par R.B. WOODWARD.	117
2.2.2 - Première voie d'accès envisagée.	118
2.2.3 - Deuxième voie d'accès envisagée.	121
2.2.4 - Troisième voie d'accès envisagée.	123
2.2.5 - Quatrième voie d'accès envisagée.	129
3 - <u>PARTIE EXPERIMENTALE.</u>	133

3.1 - Bromo-2 dihydro-2,3 phénalénone-1.	133
3.2 - Méthylamino-2 phénalénone-1.	139
3.3 - Amino-2 dihydro-2,3 phénalénone-1 et dérivés.	142
3.4 - Carbéthoxy-9 hydroxy-10 7H naphto (1-8 ; g-h) quinoléine.	150
3.5 - Dérivés de la phénalénone qui ont été préparés.	153

<u>CONCLUSION.</u>	155
--------------------	-----

<u>INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.</u>	157
-------------------------------	-----

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté :

D I C H R O I S M E C I R C U L A I R E

Vu :

Les Membres du Jury :

MM. H. PACHECO

R. DESCOTES

R. GELIN

Vu et approuvé :

Le Doyen de la Faculté des Sciences

Jean BRACONNIER

Vu et accordé le permis d'imprimer :

Lyon, le **25 NOV 1966**

Le Recteur,

Président du Conseil de l' Université

P. LOUIS

